



Središnja medicinska knjižnica

Altabas, Velimir (2011) *Utjecaj stresne hiperglikemije u akutnom infarktu miokarda na klinički ishod u bolesnika bez šećerne bolesti* [Influence of stress hyperglycaemia in acute myocardial infarction on clinical outcomes in patients without diabetes mellitus]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/998>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Velimir Altabas

**Utjecaj stresne hiperglikemije u
akutnom infarktu miokarda na klinički
ishod u bolesnika bez šećerne bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Velimir Altabas

**Utjecaj stresne hiperglikemije u
akutnom infarktu miokarda na klinički
ishod u bolesnika bez šećerne bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, te
Zavodu za kardiologiju Kliničkog bolničkog centra "Sestre
milosrdnice", Vinogradska cesta 29, Zagreb,

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vjeran Nikolić Heitzler

Posebno se zahvaljujem svom mentoru prof. dr. Vjeranu Nikoliću – Heitzleru na
nesebičnoj pomoći, podršci i uloženom trudu .

Zahvaljujem se sestri Evi Volarić koja mi je spremno pomogla pri izvođenju testova
oralnog opterećenja glukozom.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1 Stresna hiperglikemija	1
1.2 Procesi u regulaciji glikemije	3
1.3 Hormonalni mehanizmi regulacije glikemije	4
1.3.1 Uloga inzulina u regulaciji glikemije	4
1.3.2 Drugi hormoni uključeni u regulaciju glikemije	6
1.3.2.1 Gastrointestinalni hormoni	6
1.3.2.2 Hormon rasta i IGF-1	7
1.3.2.3 Kortizol	8
1.3.3 Vegetativni živčani sustav i kateholamini	9
1.4 Patološka glikemija: predijabetes i dijabetes	10
1.5 Patogeneza poremećaja homeostaze glukoze u plazmi	10
1.5.1 Inzulinska rezistencija	11
1.5.1.1 Mehanizmi nastanka inzulinske rezistencije	11
1.5.1.2 Selektivna inzulinska rezistencija	13
1.5.1.3 Uloga slobodnih masnih kiselina u nastanku inzulinske rezistencije	14
1.5.2 Disfunkcija beta stanica Langerhansovih otočića	17
1.6 Inzulinska rezistencija i njen utjecaj na kardiovaskularni sustav	18
1.6.1 Patogeneza ateroskleroze	20
1.6.2 Inzulinska rezistencija i srčana funkcija	21
1.7 Akutni koronarni sindrom	23
1.8 Učestalost stresne hiperglikemije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda	25
1.9 Patofiziologija stresne hiperglikemije	26
1.10 Hiperglikemija i ishemičan miokard	27
1.11 Prognoza akutnog infarkta miokarda	29
1.12 Stresna hiperglikemija i njen utjecaj na ishod akutnog infarkta miokarda	30
2. Postavke i cilj istraživanja	31
2.1 Postavke istraživanja	31

2.2 Cilj i hipoteze istraživanja	31
3. Bolesnici i metode	32
3.1 Bolesnici	32
3.2 Plan istraživanja i metode	33
3.3 Statistička obrada	34
4. Rezultati	35
4.1 Epidemiološki pokazatelji na početku studije	35
4.2 Vrste terapijskog postupka na početku studije	42
4.3 Analiza većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja tijekom praćenja bolesnika	49
4.4 Analiza incidencije novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja bolesnika	72
4.5 Regresijska analiza (analiza preživljenja i analiza povezanosti) većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja i novonastale šećerne bolesti	74
5. Rasprava	84
6. Zaključak	102
7. Sažetak	104
8. Summary	106
9. Literatura	107
10. Popis upotrijebljenih kratica	121
11. Životopis	123

1. UVOD

1.1 Stresna hiperglikemija

Prolazno povišena razina glukoze u plazmi ili stresna hiperglikemija u bolesnika s akutnim infarktom miokarda učestala je pojava.¹ Stresna se hiperglikemija obično otkriva prilikom rutinskog određivanja glukoze u plazmi kod primitka bolesnika na bolničko liječenje, tako da se upravo vrijednost glikemije prilikom prijema u bolnicu najčešće koristi kao pokazatelj prisutva ili odsustva, odnosno razine stresne hiperglikemije.²⁻⁹

Stresna hiperglikemija se ne pojavljuje u svih bolesnika s akutnim infarktom miokarda, značajan je pokazatelj rizika smrtnog ishoda, kao i rizika nastanka drugih komplikacija infarkta, bez obzira na to da li bolesnik boluje od šećerne bolesti ili ne.^{2, 4, 5, 7, 10-14}

Pojava stresne hiperglikemije nije vezana samo uz akutni infarkt miokarda, ona se može pojaviti u tijeku mnogih drugih životno ugrožavajućih akutnih bolesti, poput teških infekcija i sepse, akutnih vaskularnih zbiljanja koja nisu neposredno vezana uz ishemiju srčanog mišića, te trauma.¹⁵⁻¹⁷ Značajnu ulogu pri tome ima težina osnovne bolesti, premda neki bolesnici s teškim oblicima osnovne bolesti ostaju normoglikemični, dok drugi – premda rjeđe, s klinički lakšim oblicima bolesti, mogu imati značajnu hiperglikemiju. S druge strane, važan je čimbenik predispozicija bolesnika, njihova endogena inzulinska rezerva (sposobnost gušterače da u određeno vrijeme oslobodi dostatnu količinu inzulina kao odgovor na hiperglikemiju), te stupanj inzulinske rezistencije pojedinog bolesnika (to jest da oslobođeni inzulin normalizira razinu glukoze u plazmi). Sama razina inzulina u krvi pri tome nije od presudne važnosti, ona može biti snižena, normalna, pa čak i povišena, a da bolesnik bude normoglikemičan, ili da ima značajnu hiperglikemiju.

Mehanizam nastanka hiperglikemije je kompleksan. Nastanku hiperglikemije prethodi pojačano lučenje stresnih hormona poput kortizola, kateholamina, glukagona i hormona rasta, te medijatora upale poput interleukina i faktora nekroze tumora α ($\text{TNF } \alpha$), koji osim što mogu potaknuti otpuštanje stresnih hormona, oslabljuju učinak inzulina na stanicu mijenjajući njegov postreceptorski signal i specifičan učinak na stanicu, te na taj način

dovode do smanjenog iskorištavanja glukoze u perifernim tkivima, kao i neadekvatne supresije glukoneogeneze u jetri. Konačno, povećava se stupanj inzulinske rezistencije.¹⁸⁻²¹ Stanovitu ulogu u nastanku stresne hiperglikemije mogu imati i određene terapijske intervencije, primjerice primjena infuzije otopina glukoze, kao i lijekova koji povećavaju inzulinsku rezistenciju - u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prvenstveno su to diuretici i beta blokatori (od drugih lijekova inzulinsku rezistenciju značajno povećavaju kortikosteroidi i neki drugi hormoni, imunosupresivi, te antivirusni lijekovi, no u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom oni se rijetko primijenjuju).

Nužno je istaći, da prisustvo stresne hiperglikemije ne samo kod akutnog infarkta miokarda, već i kod ostalih teških bolesti poput sepse i trauma pogoršava tijek bolesti, te povećava broj komplikacija i smrtnost bolesnika.^{15, 22-24}

Stresna hiperglikemija je po definiciji prolazno stanje, razina glukoze u plazmi pada nakon što se normaliziraju razine stresnih hormona i upalnih faktora, kao posljedica uspješnog liječenja, to jest sanacije osnovne bolesti.

U određenog dijela bolesnika, hiperglikemija ostaje prisutna i nakon prestanka djelovanja stresogenih čimbenika. U tih bolesnika hiperglikemija ukazuje na trajno reduciranu sposobnost sinteze i sekrecije inzulina na razini gušterače, kao i na trajno prisutan značajniji stupanj inzulinske rezistencije na razini perifernih tkiva, tako da se nerijetko prilikom hospitalizacije dijagnosticira i šećerna bolest.²⁵⁻²⁷

Za razliku od stresne hiperglikemije koja je posljedica akutnog poremećaja metabolizma glukoze u tijelu, te nestaje uz uspješno liječenje osnovne bolesti, šećerna bolest je stanje uglavnom trajne hiperglikemije koja je u daljnjem tijeku udružena s nastankom akutnih i kroničnih komplikacija, te stoga zahtijeva trajno liječenje dijabetičkom dijetom, primjerenom tjelesnom aktivnošću i lijekovima za regulaciju glikemije.

Stresna hiperglikemija traje prekratko da bi mogla uzrokovati kronične komplikacije šećerne bolesti, ali su zato moguća popratna stanja slična akutnim komplikacijama šećerne bolesti, koja su vezana prvenstveno uz klinički značajne oscilacije koncentracije glukoze u plazmi (hiperosmolarno stanje, ketoacidoza, ili pak hipoglikemija - uglavnom kao posljedica preagresivne terapije).

1.2 Procesi u regulaciji glikemije

Gornja granica normalne razine glukoze u plazmi je koncentracija do uključujući i 6,0 mmol/L na tašte, odnosno do 7,8 mmol/l nakon obroka ili nakon opterećenja sa 75 grama glukoze u testu oralne podnošljivosti glukoze (engl. „oral glucose tolerance test“ - OGTT). Koncentracije glukoze u plazmi iznad navedenih smatraju se povišenima.²⁸

Razina glukoze u plazmi ovisi o ulasku glukoze iz hrane u krvotok, oslobađanju glukoze iz tjelesnih rezervi poput glikogena koji je pohranjen u jetri i mišićima (glikogenoliza), te o sintezi glukoze procesom glukoneogeneze u jetri i nekim drugim organima. S druge strane, razina glukoze u plazmi ovisi i o potrošnji glukoze u perifernim tkivima, bilo za neposrednu proizvodnju energije u stanicama, ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije.^{29, 30}

Glukoneogeneza je proces proizvodnje glukoze iz organskih tvari koje nisu ugljikohidrati. U ljudskom tijelu supstrati za glukoneogenezu su mliječna kiselina, piruvat, glicerol, aminokiseline i slobodne masne kiseline s neparnim brojem ugljikovih atoma. Slobodne masne kiseline s neparnim brojem ugljikovih atoma mogu tek djelomično biti iskorištene za glukoneogenezu, i to njihov ostatni fragment od 3 ugljikova atoma koji preostane nakon što se lanac masne kiseline razgradi u procesu β oksidacije, u kojem se on postepeno skraćuje za po dva ugljikova atoma.

Osim u hepatocitima, glukoneogeneza se može u manjoj mjeri odvijati i u stanicama korteksa bubrega, te tankog crijeva.

Glikogenoliza je proces oslobađanja glukoze iz glikogena u uvjetima energetskog deficita u organizmu. Glikogen je po svojoj strukturi polimer glukoze, služi kao tjelesna rezerva glukoze. Sintetizira se u većoj mjeri u hepatocitima (gdje mu udio može iznositi i do 8 % mase stanica), te mišićnim stanicama (gdje mu je maseni udio oko 1 – 2 %), a u manjoj mjeri u eritrocitima, bubrezima, glija stanicama mozga i leukocitima. Stvara se u uvjetima energetskog viška u organizmu procesom glikogeneze, primjerice nakon obroka.³⁰

Osnovni mehanizmi pomoću kojih se određuje razina glukoze u plazmi, te brzina procesa glukoneogeneze, glikogenolize i glikogeneze su hormonalni. Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji, iako značajnu ulogu u fiziološkim uvjetima imaju i hormon rasta, kateholamini, te glukagon koji antagoniziraju učinak inzulina, pa ih

se naziva i kontraregulatornim hormonima. Kasnije su otkriveni drugi hormoni poput glukagonu sličnog peptida i amilina koji također sudjeluju u održavanju homeostaze glukoze u plazmi.^{31, 32}

Osim hormonalne regulacije, glukoneogeneza je regulirana i lokalno, ovisno o količini raspoloživog energetski bogatog ATP-a i energetski siromašnog AMP-a u stanicama. Ukoliko je količina ATP-a dovoljna, glukoneogeneza se značajno usporava inhibicijom ključnog enzima fosfofruktokinaze.³³

1.3 Hormonalni mehanizmi regulacije glikemije

1.3.1 Uloga inzulina u regulaciji glikemije

Inzulin je polipeptidni hormon koji se sintetizira se u beta stanicama Langerhansovih otočića u gušterači. Ljudska gušterača sadrži oko milijun otočića, a u svakom se nalazi oko 1000 endokrinih stanica. Oko 75 % stanica u otočićima sintetizira inzulin preko preproinzulina i proinzulina. Sam inzulin se skladišti u sekretornim granulama unutar endokrinih stanica Langerhansovih otočića i po nekoliko dana prije nego što se oslobodi u krvotok. Unutar granula, inzulin je vezan uz ion cinka u obliku kristala, čija stabilnost ovisi o kiselosti unutar sekretornih granula. U trenutku kada se sekretorne granule spoje sa staničnom membranom, dolazi do izjednačavanja pH s onim u izvanstaničnom prostoru, otapanja ovih kristala i oslobađanja inzulina u krvotok.

Osim obroka bogatog ugljikohidratima i nekim bjelančevinama, i drugi čimbenici mogu potaknuti oslobađanje inzulina, poput nekih hormona i autonomnog živčanog sustava.

Inzulin se oslobađa bifazično. Takozvana „prva faza“ je kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta razine glukoze u krvi, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima. Osim porasta razine glukoze u krvi, oslobađanje inzulina može izazvati i porast razine aminokiselina glicina, alanina i arginina u krvi. Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast glukoze u plazmi.

Druga faza sekrecije inzulina je dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma, te je odgovorna za održavanje razine glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za čitav niz drugih učinaka. Ova faza ne ovisi direktno o obroku. Ukoliko je oštećena i druga faza inzulinske sekrecije, glikemija u preprandijalnom stanju neće biti zadovoljavajuće regulirana, pa može doći do razvoja hiperglikemije na tašte.

Inzulin se luči u portalni krvotok, svoj učinak ostvaruje putem svog receptora u jetri i mnogim drugim tkivima, te se na kraju razgradi.

Na perifernoj stanici inzulin se veže na svoj receptor koji je pripada porodici tirozin kinaza. Nakon što se spoji s inzulinom, receptor se aktivira, te fosforilira aminokiseline na proteinu koji se zove supstrat za inzulinski receptor 1 (IRS 1). Kaskadno se aktivira niz staničnih proteina što rezultira pomakom specifičnog transportera za glukozu prema staničnoj membrani. Zadaća ovog transportera je prijenos glukoze iz plazme u unutrašnjost stanice.

Do sada je identificirano ukupno 13 transportera za glukozu i srodne monosaharide. Osjetljiv na inzulin je jedino transporter GLUT 4 koji je posebno izražen u masnim stanicama, te u stanicama poprečno prugaste muskulature.

Ovaj transporter ima visok afinitet za glukozu te veže na sebe glukozu iz plazme, koju unosi u stanicu procesom olakšane pasivne difuzije. Ostali transporteri za glukozu koji nisu ovisni o inzulinu sudjeluju u transportu glukoze u drugim stanicama i tkivima, poput eritrocita, endotelnih stanica krvno – moždane barijere, stanica renalnih tubula, jetre, beta stanica gušterače, neurona, placente i tako dalje. Fiziološka uloga ovih drugih transportera nije samo da omoguće ulazak glukoze (i nekih drugih monosaharida) u stanicu, nego i da kontroliraju izlazak glukoze iz nekih tkiva bilo u krvotok, bilo u neku drugu tjelesnu tekućinu (primjerice u urin kod stanica epitela bubrežnih tubula).³⁴⁻³⁶

Degradacija inzulina se odvija unutar ciljane stanice nakon što dođe do ulaska kompleksa inzulina s receptorom u stanicu. Enzim koji je odgovoran za degradaciju jest inzulin – degradirajući enzim (engl. „insulin degrading enzyme“ - IDE). U stanici se inzulinski receptor oslobađa iz kompleksa s inzulinom i on se vraća na staničnu površinu gdje može ponovno vezati inzulin. Inzulin ostaje u stanici, a nakon odvajanja iz kompleksa s receptorom i vezivanja za inzulin - degradirajući enzim, on se razgradi.

Značajno je za spomenuti da je aktivnost inzulina degradirajućeg inzulina nespecifična, odnosno da ovaj enzim može uz inzulin razgraditi i neke druge stanične bjelancevine.³⁷

1.3.2 Drugi hormoni uključeni u regulaciju glikemije

1.3.2.1 Gastrointestinalni hormoni

Gastrointestinalni hormoni se luče iz enterokromafinih stanica u želucu, crijevu, te gušterači. Od važnosti za održavanje homeostaze glukoze u organizmu su glukagon, glukagonu sličan peptid 1 (engl. „glucagon like peptide 1“, GLP 1) i amilin.

Glukagon je polipeptidni hormon kojeg luče α stanice endokrinog dijela gušterače. Osnovno djelovanje ovog hormona je podizanje razine glukoze u plazmi. Učinak ostvaruje vežući se na glukagonski receptor na membrani stanica jetre. Glukagonski receptor je po svojoj prirodi G-proteinski receptor. Vezivanjem hormona na receptor dolazi do aktivacije G-proteina, koji je heterotrimerski protein s α , β , i γ podjedinicama. Kao posljedica aktivacije dolazi do fosforilacije GDP-a u GTP, podjedinice receptora se međusobno razdvoje, a alfa podjedinica započinje niz kaskadnih reakcija koje dovode do glukoneogeneze i glikogenolize. Glikogenoliza, te glukoneogeneza sprečavaju razvoj hipoglikemije.

Glukagon sudjeluje i u metabolizmu masti, te dovodi razgradnje triglicerida i povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi, te na taj način može povećati stupanj inzulinske rezistencije.

GLP - 1 je polipeptid koji se izlučuje iz crijevnih enterokromafinih L stanica kao odgovor na stimulaciju hranom u lumenu tankog crijeva. Biološko poluvrijeme života GLP-1 iznosi oko 2 minute, prije svega zbog brze razgradnje enzimom dipeptidil peptidaza 4. Učinak mu se očituje kao kočenje lučenja glukagona, te poticanje lučenja inzulina ovisno o podražaju obrokom. GLP – 1 usporava pražnjenje želuca, te na taj način doprinosi dužem vremenskom trajanju probave ugljikohidrata, kao i dužem trajanju sitosti, djelomično i zbog direktnog učinka na mozak. Čini se da GLP - 1 ima i antiapoptotski učinak na beta stanice Langerhansovih otočića, kao i na očuvanje njihove osjetljivosti na inzulin.

GLP – 1 djeluje preko svog receptora koji je prisutan u probavnom traktu, ali i u CNS-u. Ovaj je receptor pripada obitelji glukagonskih receptora, funkcionalno je vezan uz G - protein.³⁸⁻⁴⁰

Amilin je polipeptid koji se izlučuje se iz beta stanica Langerhansovih otočića istovremeno s inzulinom. Receptori za amilin su G-proteinski receptori srodni receptoru za kalcitonin, a nađeni su u probavnom traktu i u CNS-u. Amilin inhibira lučenje glukagona, ali smanjuje i osjećaj gladi, usporava brzinu pražnjenja želuca, te inhibira lučenje probavnih sokova poput želučanog soka, žuči i pankreatičnog soka. Krajnji učinak amilina je snižavanje razine glukoze u krvi, što je učinak sinergistički inzulinu. Čini se da su ovi učinci makar djelomično posredovani živčanim putevima preko centara u moždanom deblu. Povećano lučenje amilina dugoročno može dovesti do apoptoze beta stanica Langerhansovih otočića.⁴¹

1.3.2.2 Hormon rasta i IGF - 1

Hormon rasta je peptidni hormon koji luče acidofilne stanice prednjeg režnja hipofize. On se oslobađa u obliku naglih skokova koncentracije u kratkim vremenskim razmacima (tako zvanim pulsevima). Hormon rasta se najintenzivnije luči u prvim satima spavanja, ali se i u slučaju povrede, boli, hladnoće, ili gladovanja također luče veće količine ovog hormona. Značajna mu je biološka uloga u reguliranju procesa rasta tijekom djetinjstva i adolescencije, ali i drugih metaboličkih procesa poput sinteze proteina.

Receptori za hormon rasta nalaze se u mnogim tkivima, posebno u jetri, masnom tkivu, te mišićima. Podražajem receptora dolazi do popratnih kaskadnih procesa fosforilacije bjelančevina, do prepisivanja glasničke RNA, te do ekspresije gena, uključujući i gen za somatomedine i gene za proteine koji su supresori citokinskog signala (engl. „supressor of cytokine signaling“, SOCS).

Na metabolizam ugljikohidrata i masnoća hormon rasta ima akutni i kronični učinak. Akutni učinci su slični inzulinu, hormon rasta akutno dovodi do pada razine glukoze u krvi, stimulira ulazak glukoze u mišićne stanice i stanice masnog tkiva, te stimulira lipogenezu u adipocitima. Ovaj je učinak primijećen kod hipofizektomiranih bolesnika, te pokusnih životinja nakon započinjanja nadomjesnog liječenja hormonom rasta. Trajanje akutnog učinka je kratko. Već 2 sata nakon vršne koncentracije hormona rasta pojavljuju se njegovi dijabetogeni učinci tipični za kroničnu izloženost povišenim razinama ovog hormona, kao

kod bolesnika s akromegalijom. Zbog toga se hormon rasta u odnosu na inzulin smatra pretežito kontraregulatornim hormonom. Tako kronično povišene razine hormon rasta izazivaju mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva i njihovo korištenje kao izvora energije preko aktivacije hormon osjetljive lipaze, smanjuje se korištenje glukoze kao izvora energije na račun povećanog korištenja masti, potiče se glukoneogeneza i glikogeneza, osjetljivost stanica na inzulin se smanjuje, što može dovesti do hiperglikemije. Hormon rasta djelomično djeluje preko posrednika koji se zovu somatomedini. Najznačajniji je somatomedin C ili inzulinu sličan faktor rasta (engl. „insuline-like growth factor“, IGF-I). IGF -1 se stvara u jetri pod utjecajem hormon rasta, ali i lokalno u drugim tkivima, gdje djeluje parakrino. Inzulinu sličan hormon rasta 1 se vezuje za svoje receptore koji su po prirodi tirozin kinaze, a ima svoju ulogu u metabolizmu glukoze, ali i staničnoj proliferaciji, migraciji i apoptozi.^{33, 42}

1.3.2.3 Kortizol

Kortizol ili hidrokortizon je steroidni hormon koji se sintetizira u zoni fascikulati kore nadbubrežnih žlijezda. U ljudskom tijelu sva tkiva posjeduju glukokortikoidne receptore u citosolu stanice. Nakon vezivanja hormona dolazi do fosforilacije serinskih ostataka na receptoru, potom se kompleks hormona i njegovog receptora pomiče u staničnu jezgru gdje djeluje direktno na promotorsku regiju gena dovodeći pri tome do prepisivanja glasničke RNA. Učinak na gene moguć je i drugim mehanizmom, vezivanjem aktiviranog receptora na druge faktore prepisivanja poput aktivator proteina i nuklearnog faktora $\kappa\beta$. Sam biološki učinak ovisi o vrsti tkiva, odnosno o tkivno specifičnim koaktivatorima koji određuju dio DNA na koji će se aktivirani glukokortikoidni receptor vezati.

Uloga kortizola u tijelu je monogostuka, vrlo važno je da povećava razinu glukoze u plazmi, zbog čega se čitava skupina ovih hormona naziva glukokortikoidima.

Kortizol stimulira glukoneogenezu i glikogenezu u jetri, te potiče sintezu enzima koji sudjeluju u tim procesima. Glikogenolizu inhibira smanjenjem aktivnosti enzima glikogen fosforilaze. Osim toga kortizol dovodi do mobilizacije aminokiselina u perifernim tkivima osiguravajući na taj način supstrat za glukoneogenezu. Dodatni supstrat za glukoneogenezu

osigurava i pojačana lipoliza kojom nastaje glicerol, te C3 ostaci beta oksidacije masnih kiselina. Kortizol može i na razini beta stanice direktno smanjiti sekreciju inzulina, a u perifernim tkivima oslabljuje inzulinski postreceptorski signal.

Indirektno na metabolizam glukoze glukokortikoidi djeluju tako da dovode do porasta razine hormona rasta u cirkulaciji već nakon tri sata. Kortikosteroidi djeluju i na centar za glad u hipotalamusu, povećavajući apetit.

Svi navedeni mehanizmi mogu u predisponiranih osoba dovesti do nastanka hiperglikemije. Ovisno o trajanju izloženosti povećanoj razini glukokortikoida, hiperglikemija može biti kratkotrajna – stresna, ili prisutna duže vremena. U posljednjem slučaju može doći do nastanka sekundarnog, steroidnog dijabetesa.³³

1.3.3 Vegetativni živčani sustav i kateholamini

Stimulacija parasimpatikusa (vagalnog živca) dovodi do oslobađanja acetilholina na kraju vagalnih aksona koji stimuliraju beta stanice gušterače, što direktno dovodi do pojačanog oslobađanja inzulina.

S druge strane, stimulacija simpatikusa će neposredno inhibirati oslobađanje inzulina iz gušterače djelovanjem noradrenalina na alfa 2 adrenergičke receptore na beta stanicama Langerhansovih otočića, što može dovesti do hiperglikemije. Adrenalin iz nadbubrežnih žlijezda ipak može stimulirati oslobađanje određene količine inzulina aktivacijom beta 2 receptora na endokrinim stanicama gušterače.

Dok je stimulacija beta stanica noradrenalinom brza, stimulacija adrenalinom je vremenski dugotrajniji proces. Biološko značenje oslobađanja inzulina uslijed adrenalinske stimulacije je u tome što mišićne stanice ne mogu iskoristiti oslobođenu glukozu ukoliko nema inzulina koji bi potaknuo njen ulazak u stanicu, a što je posebno važno u borbi za preživljenje pojedine jedinke.

Noradrenalin i adrenalin dovode do pojačanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju, što može oštetiti postreceptorski inzulinski signal i doprinijeti razvoju hiperglikemije.⁴³

1.4 Patološka glikemija: predijabetes i dijabetes

Tip 2 šećerne bolesti je kronična bolest koja se razvija postepeno preko svojih predstadija tijekom dužeg perioda koji može trajati godinama. Sama dijagnoza šećerne bolesti je biokemijska, ona se postavlja na osnovu mjerenja glukoze u venskoj plazmi. Prema trenutno vrijedećim preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, vrijednosti glukoze u venskoj plazmi iznad 7,0 mmol/L, te 11,0 mmol/L 2 sata nakon oralnog opterećenja glukozom smatraju se dijabetičkima. Normalna razina glukoze u venskoj plazmi jest do 6,0 mmol/L na tašte, te do 7,8 mmol/L dva sata nakon oralnog opterećenja glukozom.²⁸

Ukoliko bolesnik ne zadovoljava kriterije za šećernu bolest, a nema normalnu razinu glukoze u venskoj plazmi natašte ili nakon opterećenja, takvo se stanje naziva predijabetes. Kod predijabetesa se razlikuje povišena razina glukoze na tašte (engl. „impaired fasting glucose“) i oštećena tolerancija glukoze (engl. „impaired glucose tolerance“). Predijabetes također sa sobom nosi rizik od nastanka kroničnih komplikacija šećerne bolesti, bilo mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija, neuropatija), ili makrovaskularnih komplikacija (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, bolesti perifernih arterija).⁴⁴ Kako je već spomenuto, granica između predijabetesa i dijabetesa je arbitrarna – ona je definirana razinom glukoze u plazmi natašte, te nakon oralnog opterećenja glukozom.

1.5 Patogeneza poremećaja homeostaze glukoze u plazmi

Patofiziološki, isti čimbenici dovode do povišene razine glukoze u venskoj plazmi kod predijabetesa i dijabetesa. Velik doprinos daju kako inzulinska rezistencija sa smanjenim korištenjem glukoze u perifernim tkivima i neprimjereno reguliranom glukoneogeneza u jetri, tako i oštećena sekretorna funkcija gušterače. Zbog toga se predijabetes smatra međustanjem u razvoju poremećaja tolerancije glukoze od normoglikemičnog stanja bez ili s razvijenom inzulinskom rezistencijom do potpuno razvijenog dijabetesa tipa 2.

Postoji mali, ali klinički značajan rizik prelaska iz normoglikemičnog stanja u predijabetes, iz predijabetesa u dijabetes tipa 2, te iz dijabetesa koji je moguće liječiti samo higijensko

dijetetskim mjerama u terapijski zahtjevniji oblik, koji se liječi peroralnim lijekovima ili inzulinom.⁴⁴

Općenito je prihvaćeno stajalište da je sindrom inzulinske rezistencije, koja obuhvaća razna stanja poput tipa 2 šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, debljine, nekih tipova hiperlipoproteinemije i drugih, važan patofiziološki čimbenik u razvoju cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti, uključujući i akutni koronarni sindrom.⁴⁵⁻⁴⁷

1.5.1. Inzulinska rezistencija

Pojam inzulinske rezistencije ukazuje na nemogućnost da normalne, ili čak povišene količine inzulina u cirkulaciji uspostave normalnu homeostazu glukoze. Kod kompenziranog poremećaja, hiperglikemija zbog nedovoljne inzulinske aktivnosti potiče pojačano lučenje inzulina, što omogućuje ponovno postizanje normoglikemije.

Pri tome se često zanemaruje učinak inzulina na metabolizam proteina i lipida, transport iona, proliferaciju i diferencijaciju stanica, kao i na proizvodnju dušičnog oksida. Pritom, za svaki od ovih učinaka nije potrebna jednaka količina cirkulirajućeg inzulina. Na primjer, za inhibiciju lipolize je potrebna manja količina inzulina, nego za regulaciju glikemije.⁴⁸

1.5.1.1. Mehanizmi nastanka inzulinske rezistencije

Premda sama molekularno biološka podloga inzulinske rezistencije nije do kraja objašnjena, smatra se da ona može nastati zbog prereceptorskih poremećaja (obično zbog cirkulirajućih protutijela na inzulin koja onemogućuju adekvatno vezivanje inzulina na svoj receptor), poremećaja broja (tzv. „down“ regulacije broja receptora) i strukture samog receptora za inzulin (prisustvo protutijela na inzulinski receptor, kod mutacija gena odgovornog za sintezu inzulinskog receptora), kao i zbog promjena u postreceptorskim unutarstaničnim signalnim putevima (što se viđa kod mnogih bolesti i stanja poput

pretilosti, lipoatrofičnog dijabetesa, kod jetrenih bolesti, mišićne inaktivnosti, te suviška kontraregulatornih hormona poput glukokortikoida, hormona rasta, te kateholamina).

Prereceptorski poremećaji koji dovode do inzulinske rezistencije su razmjerno rijetki, opisani su slučajevi inzulinske rezistencije zbog pojave protutijela na inzulin u sklopu autoimunih bolesti poput sistemnog lupusa eritematodesa. Liječenjem osnovne bolesti u pravilu dolazi i do povlačenja inzulinske rezistencije. Vrlo rijetko su dijagnosticirani kongenitalni poremećaji kada se umjesto inzulina lučio proinzulin čiji je djelovanje slabije od inzulina. Ipak, ovdje se nije radilo o rezistenciji na inzulin, nego o njegovom nedostatku. Receptorski poremećaji su nešto češći i etiopatogenetski kompleksniji.

Sam inzulinski receptor je po svojoj strukturi proteinska kinaza koja se nalazi u staničnoj membrani. Učinak ostvaruje fosforilacijom aminokiselina na specifičnom supstratu IRS – 1 (engl. „insulin receptor substrate 1“), nakon spajanja s inzulinom dovodeći do aktivacije transportera za glukozu na staničnoj membrani inzulin osjetljivih tkiva poput mišićnog i masnog tkiva. Na taj se način omogućuje ulazak glukoze iz krvotoka u stanice perifernih tkiva.

Nastanak inzulinske rezistencije zbog promjena u inzulinskom receptoru su rijetke, premda je kod osoba s hiperinzulinemijom nađen manji broj receptora za inzulin zbog njihove internalizacije, odnosno povlačenja aktivnih receptora sa stanične površine u unutrašnjost stanice. Mogući mehanizam uključuje nedovoljnu regeneraciju inzulinskog receptora iz kompleksa s inzulinom koji stoga ostaje zarobljen unutar stanice.

Moguća je pojava protutijela na inzulinski receptor kod autoimunih bolesti.⁴⁸

Daleko najčešći mehanizam nastanka inzulinske rezistencije su postreceptorski poremećaji. Postoje dva značajna, po biološkom učinku bitno različita unutarstanična postreceptorska signalna puta. Prvi uključuje fosforilaciju tirozinskih ostataka supstrata 1 za inzulinski receptor (IRS-1), te posljedičnu aktivaciju fosfatidilinozitol protein kinaze 3 koja je odgovorna za metaboličke učinke inzulina, poput regulacije razine glukoze u krvi, ulaska glukoze u stanice u perifernih tkivima, sinteze glikogena u jetri, ali i sinteze dušičnog oksida. Nedostatna sinteza dušičnog oksida zbog blokiranosti fosfatidilinozitol protein kinaze 3 dovodi do disfunkcije endotela. Dušični oksid je snažan vazodilatator i djeluje antiaterogeno, nedostatak ovog spoja aktivira nekoliko signalnih puteva odgovornih za razvoj arterijske hipertenzije, ateroskleroze, te kardiovaskularnih komplikacija. Vjeruje se da se upravo defektom u sintezi dušičnog oksida uslijed nedostatne inzulinske aktivnosti

može objasniti razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika bez dokazanih drugih čimbenika rizika poput šećerne bolesti, pušenja, debljine i arterijske hipertenzije.⁴⁹

Drugi signalni put koji se aktivira nakon stimulacije inzulinskog receptora inzulinom uključuje fosforilaciju serinskih ostataka na IRS-1, te aktivaciju mitogen-aktiviranih proteina (engl. „mytogen activated protein“ - MAP) odgovarajućim kinazama. Ovaj put je odgovoran za mitogenu aktivnost inzulina koji se ostvaruju preko aktivacije gena u jezgri stanice, uključujući i učinke na proliferaciju glatkih mišićnih stanica endotela krvnih žila, ali bez direktnog metaboličkog učinka. Aktivacija MAP kinaze dovodi i do aktiviranja proinflamatornih signalnih puteva, koji uključuju inhibitor nuklearnog faktora (NF) κ B, te c-jun N terminalnu kinazu, što može pogoršati stupanj neosjetljivosti na inzulin. Naime, proupalni citokini kao krajnji produkti aktiviranih proupalnih signalnih puteva pojačavaju fosforilaciju serinskih ostataka na IRS-1, zatvarajući na taj način *circulus vitiosus*.^{48, 50-53}

1.5.1.2. Selektivna inzulinska rezistencija

Po konceptu tako zvane „selektivne“ inzulinske rezistencije, gdje je zahvaćen samo metabolički učinak inzulina koji ovisi o aktivnosti fosfatidilinozitol protein kinaze 3, mitogeni učinci ovisni o nuklearnim učincima inzulina u jezgri stanice ostaju intaktni. Glavni pokretač ovog poremećaja su slobodne masne kiseline koje koče fosforilaciju tirozinskih ostataka IRS-1.

Uz izražen defekt u signalnom putu fosfatidilinozitol protein kinaze 3 dolazi do razvoja hiperglikemije, koja pak dovodi do povećane sekrecije inzulina. Zbog toga je moguće da se u istom tkivu, ili u istoj pojedinačnoj stanici neki procesi odvijaju oslabljeno u uvjetima smanjenog inzulinskog učinka, dok se drugi procesi odvijaju pojačano zbog prisutne hiperinzulinemije. Sam inzulin može zato imati i antiaterogena, kao i proaterogena svojstva, ovisno o tome kolika je neravnoteža između izostanka staničnog signala preko

fosfatidilinozitol protein kinaze 3, te pojačanja signala preko MAP kinaza. Pri tome sama razina glukoze u plazmi nije od presudne važnosti.

Produkcija vazodilatatornog dušičnog oksida je kontroliran aktivnošću fosfatidil inozitol protein kinaze 3, a razvojem inzulinske rezistencije i izostankom učinka ovog enzima, smanjuje se i produkcija dušičnog oksida. Nasuprot tome, hiperinzulinemija potiče učinak VEGF (engl. „vascular endothelial growth factor“ - krvožilni endotelni faktor rasta) , i PDGF (engl. „platelet derived growth factor“ - faktor rasta izoliran iz trombocita), preko kaskade MAP kinaza na ekspresiju adhezijskih molekula poput E-selektina na endotelu. Ovaj učinak se pojačava ovisno o stupnju hiperinzulinemije, koja se pojačava ovisno o slabosti signalnog puta fosfatidilinozitol protein kinaze 3, zahvaljujući kompenzatornim mehanizmima koji dovode do pojačanog lučenja inzulina kao reakcije na hiperglikemiju. Posljedica je proliferacija i migracija glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama, što djeluje proaterogeno. Dodatni aspekt učinka inzulina koji ima snažan proaterogeni učinak, a ovisan je o kaskadnom MAP signalnom putu, je aktivacija preniltransferaza (farneziltransferazu i geranilgeraniltransferazu 1) koje djeluju na Ras i Rho proteine omogućujući im da se usidre u staničnoj membrani gdje se mogu aktivirati različitim faktorima rasta, poput IGF-1, EGF, PDGF, te angiotenzina II, omogućujući tako dodatni indirektni mitogeni učinak inzulina. Angiotenzin II aktivira NF - κ B, snažan nuklearni transkripcijski faktor koji je uključen u sintezu proinflammatory proaterogenih tvari s jedne strane, a s druge dodatno oslabljuje učinak fosfatidilinozitol protein kinaze 3 zbog fosforilacije serina na IRS-1. ^{41, 43, 51, 52, 54-57} Učinkom na faktore rasta se tumači i veća pojavnost velikog broja malignih bolesti u bolesnika s hiperinzulinemijom, poput karcinoma pluća, dojke, maternice, debelog crijeva, gušterače i prostate.⁵⁸

1.5.1.3 Uloga slobodnih masnih kiselina u nastanku inzulinske rezistencije

Eksperimentalno se pokazalo da infuzije slobodnih masnih kiselina u zdravih ispitanika uzrokuju tešku inzulinsku rezistenciju u mišićima i jetri, te da je navedni učinak ovisan o dozi. Također je došlo do inhibicije lučenja inzulina iz gušterače. Povišena razina neesterificiranih masnih kiselina u krvi smanjuje brzinu fosforilacije glukoze nakon njenog

ulaska u stanicu, te usporava i njenu oksidaciju, kao i ugradnju u glikogen inhibicijom odgovarajućih enzima. Važno je i da su slobodne masne kiseline dovele do inhibicije aktivnosti fosfatidil inozitol protein kinaze 3 i do oslabljenog odgovora na inzulin u smislu usporenog i smanjenog ulaska glukoze u stanicu.^{48, 50}

Magnetska spektroskopska istraživanja su pokazala da su nakupine masnoća unutar jetrenih i mišićnih stanica usko vezane uz razvoj inzulinske rezistencije navedenih tkiva. Unutarstanični metaboliti triacilglicerola i slobodnih masnih kiselina (koenzim A vezan s masnim kiselinama, diacilglicerol, ceramidi) uzrokuju inzulinsku rezistenciju kod navedenih stanica.⁵⁰

Slobodne masne kiseline doprinose podržavanju kronične upalu niskog stupnja koja je karakteristična za šećernu bolest, a doprinosi daljnjem razvoju ateroskleroze. Ključni mehanizam pri tome je $\text{I}\kappa\beta$ / $\text{NF}\kappa\beta$ signalni put. U normalnim okolnostima, $\text{NF}\kappa\beta$ je prisutan u citoplazmi, ali je vezan svojim inhibitorom - $\text{I}\kappa\beta$. Nakon aktivacije slobodnim neesterificiranim masnim kiselinama konjugiranim na koenzim A, specifična $\text{I}\kappa\beta$ kinaza dovodi do odvajanja inhibitora od $\text{NF}\kappa\beta$, te njegove aktivacije. Slobodni $\text{NF}\kappa\beta$ u staničnoj jezgri se veže na svoje ciljane gene, te na taj način potiče sintezu proinflammatoryh medijatora poput $\text{TNF } \alpha$, interleukina 6, te protein kinaze C (PKC) koji dovode do fosforilacije serina na IRS-1 i razvoja rezistencije na inzulin. U skeletnim mišićima dijabetičara sadržaj $\text{I}\kappa\beta$ je snižen, što ukazuje na povećanu aktivnost $\text{NF}\kappa\beta$.⁵⁹

Slobodne masne kiseline također stimuliraju sintezu kolagena koji je integralna komponenta aterosklerotskog plaka. Čak i fiziološke oscilacije slobodnih masnih kiselina kod ljudi s normalnom tolerancijom glukoze dovode do promjena u ekspresiji mRNA za kolagen, fibronektin, kao i za specifični faktor rasta za vezivna tkiva. Povišene razine faktora rasta za vezivna tkiva su karakteristične za komplicirane aterosklerotske plakove i potiču kemotaksiju mononukleara.⁵⁰

Slobodne masne kiseline dovode do disfunkcije endotela. Inzulin potiče prokrvljenost u tkivima preko povećane sinteze dušičnog oksida. Sintaza dušičnog oksida je smanjena u adipoznih bolesnika i u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Eksperimentalno davanje neesterificiranih masnih kiselina s urednom tolerancijom glukoze dovelo je do smanjenog protoka krvi ovisnog o funkciji endotela, bez smanjenja protoka krvi neovisnog o funkciji

endotela, dajući na taj način još jedan dokaz o ulozi neesterificiranih masnih kiselina u patogenezi ateroskleroze.^{18, 60, 61}

Značajan doprinos povećanju koncentracije slobodnih masnih kiselina kod različitih stanja s povećanom inzulinskom rezistencijom poput debljine, pojedinaca čiji su roditelji imali tip 2 šećerne bolesti, te u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti daje i njihova smanjena potrošnja u staničnim mitohondrijima. Zbog smanjene oksidacije slobodnih masnih kiselina smanjena je i mitohondrijalna proizvodnja ATP-a. Proizvodnja ATP-a u mitohondrijima dijabetičara i adipoznih pojedinaca je usko korelirala sa stupnjem inzulinske rezistencije i razinom neesterificiranih masnih kiselina, što je potvrđeno u pokusima inkubacije mitohondrija s različitim koncentracijama palmitoil karnitina.⁶²

Uzrok ovoj pojavi je razjašnjen do razine gena, naime – i bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti, kao i njihovi potomci s normalnom razinom glukoze u krvi, ali izraženom inzulinskom rezistencijom imaju smanjenu ekspresiju nekoliko gena koji su uključeni u oksidativni metabolizam masnih kiselina, uključujući i gen za koaktivator receptora aktiviranog peroksisom – proliferatorom γ (PPAR γ), odnosno PGC – 1. Razina koaktivatora PGC – 1 u mišićima je bila značajno niža ukoliko bi razina slobodnih masnih kiselina u plazmi bila visoka. Posljedica je nakupljanje masnih kiselina u stanici.

Srčani mišić u stanjima inzulinske rezistencije također ima povećan sadržaj masti u stanicama, što u izraženijim slučajevima može doprinijeti dijastoličkoj disfunkciji mišića.

Nadalje, u pretilih osoba adipozno tkivo je infiltrirano mononuklearnim stanicama i kronično je upaljeno. Adipociti i infiltrirani makrofazi izlučuju proupalne/ protrombotske citokine poput $\text{TNF}\alpha$, rezistina, interleukina 6, plazminogen aktivator inhibitora 1 i angiotenzinogena koji povećavaju stupanj inzulinske rezistencije. S druge strane, adipociti su izvor adipokina, specifičnih citokina koji moduliraju inzulinsku rezistenciju (leptin, adiponektin, visfatin, rezistin i drugi). Leptin, adiponektin i visfatin smanjuju stupanj inzulinske rezistencije, za razliku od rezistina koji ju povećava. Adiponektin k tome djeluje zaštitno na krvne žile u ranoj fazi nastanka ateroskleroze. On interferira s ekspresijom adhezijskih molekula na stijenci endotela krvnih žila, transformacijom makrofaga u pjenaste stanice, te proliferacijom glatkih mišićnih stanica, a djeluje i protuupalno jer snižava proizvodnju $\text{TNF}\alpha$ u makrofazima.^{19-21, 59}

1.5.2 Disfunkcija beta stanica Langerhansovih otočića

Premda se smatra da je inzulinska rezistencija glavni patofiziološki mehanizam u razvitku tipa 2 šećerne bolesti, promjene koje zahvaćaju endokrine stanice gušterače također su značajne u razvoju poremećaja homeostaze glukoze u plazmi.

Na razini gušterače, glavni razlog progresije poremećaja homeostaze glukoze su promjene na beta stanicama Langerhansovih otočića. Ove promjene mogu dovesti do porasta, ali i smanjenja mase beta stanica, kao i do promjena na molekularnoj razini u samoj stanici.^{54, 63, 64}

Do porasta mase beta stanica dovode procesi poput replikacije postojećih beta stanica, ali moguće je da se razviju i potpuno nove beta stanice iz matičnih pluripotentnih stanica procesom neogeneze. Osim povećanja broja stanica (hiperplazija), može doći i do promjene u njihovoj veličini (hipertrofija). Ovim promjenama se tumači nastanak hiperinzulinemije u kompenziranoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u organizmu. Hiperinzulinemija je odgovor na prisutnu inzulinsku rezistenciju. U ovoj, pretkliničkoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u krvi može se jedino detektirati hiperinzulinemija na tašte, kao i nakon oralnog opterećenja sa 75 g glukoze.

Kada beta stanice Langerhansovih otočića više nisu u mogućnosti izlučivati adekvatnu količinu inzulina kojom bi se mogla kompenzirati inzulinska rezistencija, tada nastaje hiperglikemija. Ovaj proces je polagan, kod tipa 2 šećerne bolesti vrijeme koje je potrebno da se iz normoglikemijskog stanja s hiperinzulinemijom razvije hiperglikemija obično se mjeri godinama, a postoje značajne interindividualne varijacije.

Što se tiče inzulinskog odgovora, poznato je da se količina izlučenog inzulina nakon oralnog opterećenja sa 75 grama glukoze postepeno povećava kako poremećaj homeostaze glukoze napreduje sve do trenutka kada je razina glukoze u plazmi 10,0 mmol/L nakon opterećenja. Pri većim razinama glukoze u krvi nakon opterećenja količina inzulina izlučena iz beta stanica je postepeno sve manja (promatrana su područja ispod krivulje), da bi kod uznapredovalog tipa 2 šećerne bolesti ona bila manja nego kod zdravih ljudi bez poremećaja homeostaze glukoze.

Ovaj se proces naziva zatajenjem beta stanica Langerhansovih otočića. Kod zatajenja beta stanica smanjuje se sinteza, pohrana i sekrecija inzulina.

Ukoliko sintetska funkcija gušterače nije primjerena, nakon stimulacije obrokom nije moguće osloboditi adekvatnu količinu inzulina, te dolazi do postprandijalne hiperglikemije zbog oštećene prve faze lučenja inzulina.^{50, 54, 57, 63}

Potencijalni mehanizmi koji su odgovorni za smanjenje sinteze, pohrane i lučenja inzulina su smanjena masa beta stanica, kao i smanjenje funkcije beta stanica uslijed glukotoksičnosti, lipotoksičnosti, odlaganja amilina i drugog.^{41, 65}

Glukotoksičnost i lipotoksičnost su usko vezane, tako da pojedini autori govore o glukolipotoksičnosti. Smatra se da povećana ponuda glukoze i slobodnih masnih kiselina, te pojačani ulazak ovih hranjivih tvari u stanicu dovodi do kompeticije na razini mitohondrija, tako da velike količine slobodnih masnih kiselina mogu sprečavati pravilno iskorištavanje glukoze u mitohondrijima, ali i obratno – može doći do pojačanog stvaranja patoloških intermedijarnih tvari poput dugolančanih acil – koenzima, te ceramida koje mogu uzrokovati nepravilnosti u staničnim signalnim putevima, dovodeći do smanjene sinteze, pohrane i lučenja inzulina, kao i do povećanog oslobađanja reaktivnih produkata oksidacije poput peroksida dovodeći do oksidativnog stresa, oštećenja funkcije beta stanice, a u konačnici i do njenog umiranja.^{54, 65-67}

Važnu ulogu u zatajenju funkcije beta stanica imaju i proupalni citokini koji se proizvode i oslobađaju lokalno, u makrofazima koji infiltriraju Langerhansove otočiće u kojima se nalaze ranije oštećene beta stanice. Ovi citokini onemogućuju adekvatnu obnovu oštećenih beta stanica.^{19, 20, 52}

Zbog navedenih zbivanja dolazi između ostaloga i do povećane inzulinske rezistencije same beta stanice zbog oštećenih postreceptorskih signalnih puteva. Pri tome izgleda da sam inzulin ima trofički učinak na beta stanice, da je važan u očuvanju njene vitalnosti i funkcije.^{41, 50}

1.6 Inzulinska rezistencija i njen utjecaj na kardiovaskularni sustav

Sindrom inzulinske rezistencije ili metabolički sindrom kao pojam prvi put spominje Reaven 1988. godine. Klasične faktore rizika za nastanka koronarne bolesti poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, debljine i hiperlipoproteinemije povezao je s

hiperinzulinemijom koja se kompenzatorno javlja kao posljedica rezistencije tkiva na inzulinski učinak.

Kasnijim istraživanjima se osnovni koncept nadograđivao, tako da je današnje shvaćanje sindroma inzulinske rezistencije mnogo šire nego što je to bilo u originalnom konceptu.⁶⁸⁻⁷⁰

Nema jedinstvene definicije sindroma inzulinske rezistencije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji bolesnik ima ovaj sindrom ukoliko ima poremećaj metabolizma glukoze (što može biti ili tip 2 šećerne bolesti, povišena razina glukoze u krvi na tašte, oštećena tolerancija glukoze, ili smanjena tkivna osjetljivost na inzulinske učinke u hiperinzulinemičnim normoglikemijskim uvjetima u donjoj kvartili određene populacije); uz dva od sljedeća uvjeta: prisustvo arterijske hipertenzije, razina triglicerida iznad 1,7 mmol/L , razina HDL – C ispod 0,9 mmol/L za muškarce ili 1,0 mmol/L za žene, BMI iznad 30 kg/m², omjer opsega struka i bokova iznad 0,9 za muškarce, odnosno 0,85 za žene, te izlučivanje mikroalbumina u 24 h urinu veće od 30 mg/ 24h.⁶⁹

Klinička heterogenost ovog sindroma se objašnjava različitim razinama na kojima može doći do poremećaja. Inzulinska djeluje putem inzulinskog receptora, ali i preko receptora za IGF – 1, stanični učinci inzulina ovise o različitim postreceptorskim signalnim putevima, koji su podložni različitim fiziološkim i patofiziološkim, te farmakološkim utjecajima.

Upala i adipocitokini igraju značajnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije. Povišene razine C- reaktivnog proteina, leptina, te snižene razine adiponektina su udružene sa sindromom inzulinske rezistencije i s razvojem kardiovaskularnih bolesti.⁵⁰

Hiperinzulinemija je posljedica inzulinske rezistencije, pojavljuje se kao kompenzatorni mehanizam, a u patofiziološki mehanizam nastanka su uključeni i hiperglikemija, slobodne masne kiseline, autonomni živčani sustav, te hormoni masnog tkiva (adiponektin) i crijeva (GLP – 1).

Inzulinska rezistencija može dovesti do smanjene sinteze dušičnog oksida, a kompenzatorna hiperinzulinemija koja može aktivirati sintezu niza faktora rasta preko sustava MAP kinaza, što je udruženo s endotelnom disfunkcijom i značajno povećanim kardiovaskularnim rizikom.^{41, 50}

1.6.1 Patogeneza ateroskleroze

Upravo se inzulinskom rezistencijom stanica vaskularnog endotela nastoji objasniti povezanost nedostatnog inzulinskog signala, posljedične hiperglikemije, snižene koncentracije dušičnog oksida, te povećane razine lokalnih faktora rasta s većom pojavnosću ateroskleroze i vaskularnih incidenata.⁷¹⁻⁷³

Vaskularni endotel se sastoji od jednog sloja stanica koji čine intimu arterija, prema mediji su ograničene unutrašnjom intimom elasticom, a subendotelno se u intimi još nalaze elastinska i kolagena vlakna s malim brojem glatkih mišićnih stanica. Zdrav endotel nije podložan nastanku tromba zbog lokalne produkcije heparin sulfata i vazoprotektivnih prostaglandina (koji inhibiraju aktivaciju trombina i aktivaciju trombocita), kao i dušičnog oksida koji dovodi do vazodilatacije. Endotel luči lokalno i plazminogen, von Willebrandov faktor i tip 1 inhibitora plazminogen aktivatora (PAI – 1), uz različite druge vazoaktivne tvari poput endotelina, angiotenzina II, serotoninina i PDGF – a koji djeluju vazokonstriktorno, ili pak adhezijski na trombocite poput adhezijske molekule vaskularnih stanica 1 i intercelularne adhezijske molekule 1.

Putem navedenih tvari zdravi endotel regulira tonus krvnih žila, aktivaciju trombocita, adheziju monocita i upalu, stvaranje tromba, stanični rast i remodeliranje.

Razvoj ateroskleroze vezan je na odgovor endotela na vaskularnu ozljedu. Do ozljede krvne žile mogu dovesti hiperglikemija, dislipoproteinemija, pušenje, arterijske hipertenzija, te vjerojatno i infekcija.^{74, 75}

Ozljeda endotela dovodi do pojačane propusnosti za lipoproteine, snižene produkcije dušičnog oksida, povećane migracije i adhezije leukocita, upale, stimulacije rasta vaskulature, otpuštanja vazokonstriktornih i prokoagulantnih tvari.^{74, 76-78}

Učinak vaskularne ozljede se može biti minimalan, s tek naznačenim mikrostrukturnim promjenama (ovaj je stadij karakteriziran povećanom propusnošću endotela za lipoproteine i povećanom adhezije leukocita u endotelnom i subendotelnom prostoru, uz neravnotežu vazodilatatornih i vazokonstriktornih tvari, naziva se i endotelnom disfunkcijom), umjeren (s prisutnom trombozom), te težak (zahvaćena je i medija krvnih žila s pojavom okluzivne tromboze, što se klinički manifestira nestabilnim vaskularnim sindromima). Za razliku od blagih promjena kod endotelne disfunkcije, kod težih stupnjeva zbog sekrecije

citokina i faktora rasta dolazi do značajnijeg nakupljanja masnoća u subendotelnom prostoru, proliferacije i migracije glatkih mišićnih stanica, akumulacije kolagena i leukocita što rezultira stvaranjem aterosklerotskog plaka, koji može rupturirati, te dovesti do razvoja vaskularnog incidenta. Veličina plaka i stupanj opstrukcije krvne žile nisu od značajnijeg utjecaja na sklonost plaka prema rupturi. Većina plakova koji uzrokuju akutni koronarni sindrom u koronarografskim studijama odnose se na stenozе koje suziju lumen arterije na manje od 50 %.

Prilikom rupture plaka dolazi do oštećenja fibroznog pokrova, što omogućuje kontakt trombogene lipidne jezgre plaka s krvlju, te aktivacije sustava koagulacije. Manji plakovi, koji dovode do manje stenozе krvne žile, obično imaju tanji fibrozni pokrov, i razmjerno veću lipidnu jezgru. Debljina fibroznog pokrova ovisi o brzini sinteze kolagena, kao i brzini njegove razgradnje, što ovisi o upalnim procesima unutar plaka. Sinteza kolagena je inhibirana interferonom γ kojeg luče T limfociti u plaku, dok je razgradnja kolagena ubrzana metaloproteazama matriksa koje proizvode makrofazi aktivirani interleukinom 1, te faktorom nekroze tumora α (TNF α).^{72, 74, 75}

Mnoga istraživanja su pokazala da je moguće smanjiti rizik od razvoja ateroskleroze promjenom životnih navika, ali i terapijskim intervencijama poput primjene statina, regulacije glikemije, te krvnog tlaka.⁷⁹

1.6.2 Inzulinska rezistencija i srčana funkcija

Inzulinska rezistencija je značajan patogenetski čimbenik u razvoju neishemičkog zatajenja srca, premda je ona sama po sebi ne može izazvati. Hiperglikemija je moguća posljedica inzulinske rezistencije, no povišena razina glukoze u krvi za slabljenje srčane funkcije nije presudna, mnogo je bitnije što je oštećen intracelularni metabolizam djelovanja inzulina. Tako do slabljenja srčane funkcije zbog inzulinske rezistencije može doći i kod bolesnika koji su trajno normoglikemični. Premda većina bolesnika s inzulinskom rezistencijom nikada ne razvije manifestnu kardiomiopatiju, inzulinska rezistencija može doprinjeti slabljenju kompenzatornog kapaciteta srca, tako da se u prisutvu nekog drugog čimbenika poput volumnog ili tlačnog opterećenja, lijekova, toksina ili pak ishemije laganije i brže

razvije manifestna kardijalna dekompenzacija. Arterijska hipertenzija, hipertrofija lijevog ventrikla i disfunkcija lijevog ventrikla su česte kod bolesnika s inzulinskom rezistencijom i dobro koreliraju s nastankom kardijalne dekompenzacije.⁷⁹⁻⁸¹

Osnovni patofiziološki mehanizam slabljenja srčane funkcije u inzulinskoj rezistenciji je oštećenje adaptivnih mehanizama prilagodbe energetskeg metabolizma srčanog mišića na ozljedu ili povećane zahtjeve.

Srce je jedan od metabolički najaktivnijih organa u ljudskom tijelu. Za zadovoljavanje dnevnih potreba miokarda za energijom (održavanje stanične homeostaze, te kontraktilne funkcije) stvara se i troši oko 5 kilograma ATP-a u različitim staničnim energetskim ciklusima. Ukupni tkivni ATP u miokardu skladišti samo mali dio potrebne energije, a sav ATP u miokardu se u cijelosti obnavlja svakih 13 sekundi. U uobičajenim uvjetima, vodeći izvor energije u miokardu su slobodne masne kiseline, dok je u stresnim uvjetima (bez obzira da li je riječ o ishemiji, tlačnom opterećenju, hipoksiji ili drugome) glukoza mnogostruko povoljniji izvor energije, jer je za proizvodnju jednake količine ATP-a iz glukoze potrebna manja količina kisika u odnosu na masne kiseline.⁸¹

Treći energetski supstrat u miokardu je laktat koji nastaje u anerobnim uvjetima i metabolizira se kada se organizam oporavlja od duga kisika.

Glavni biokemijski adaptivni mehanizam oštećenog srca u uvjetima normalne inzulinske osjetljivosti je promijenjena aktivnost enzima piruvat dehidrogenaze kinaze, koji utječe na brzinu oksidacije glukoze u ciklusu staničnog disanja, te direktno usporava oksidaciju slobodnih masnih kiselina. U kronično oštećenom srcu je metabolizam masnih kiselina usporen i zbog snižene aktivnosti peroksisom proliferator aktiviranog receptora (PPAR), te enzima karnitin palmitoil transferaze 1 i acil – CoA dehidrogenaze.

U uvjetima inzulinske rezistencije su adaptivni mehanizmi oštećenog srca su značajno promijenjeni. Smanjena je mogućnost utilizacije glukoze zbog oštećenog inzulinskog signalnog puta fosfatidil inozitol protein 3 kinaze uslijed lipotoksičnog učinka slobodnih masnih kiselina, smanjenja aktivnosti enzima važnih za oksidaciju glukoze u mitohondrijima, smanjenog broja transportera za glukoze GLUT 4, smanjene fosforilacije Akt 1 (odnosno protein kinaze B, odgovorne za inhibiciju apoptoze), što sve rezultira u smanjenoj staničnoj proizvodnji ATP-a. Aktiviraju se maladaptivni mehanizmi koji uključuju povećanu oksidaciju masnih kiselina koje su u većoj koncentraciji prisutne u cirkulaciji, što povećava potrošnju kisika u srcu. S druge strane, kada je povišena razina

slobodnih masnih kiselina u krvi, raste i njihova količina unutar stanica srčanog mišića, što može direktno ometati diastoličku funkciju kardiomiocita.

Povišena razina slobodnih masnih kiselina koja je karakteristična pojava u inzulinskoj rezistenciji dovodi do poremećaja u ionskom gradijentima na membranama unutar mitohondrija, što rezultira manjom učinkovitošću u sintezi ATP-a, uz veću proizvodnju topline.^{53, 82}

Na srčanu funkciju u inzulinskoj rezistenciji dodatno neovisno utječe i smanjena sinteza dušičnog oksida, pa je čak i u pacijenata bez manifestne koronarne bolesti, protok krvi kroz miokard je smanjen zbog endotelne disfunkcije mikrovaskulature.¹⁸

Dodatni čimbenik popuštanja srčane funkcije u sindromu inzulinske rezistencije je oksidativni stres, povišena razina upalnih medijatora ($\text{TNF } \alpha$, endotelin), kao i povišena razina kontraregulatornih hormona poput kateholamina, ali i aktivacija renin – angiotenzin – aldosteronske osovine, te povišena sinteza vazopresina.^{80, 81}

Drugi kontraregulatorni hormoni poput hormona rasta, kortizola i glukagona su također povišeni kod srčanog zatajenja, i doprinose daljnjem pogoršanju sindroma inzulinske rezistencije.⁸⁰

1.7 Akutni koronarni sindrom

Patoanatomski, akutni koronarni sindrom objedinjuje nestabilnu anginu pectoris, te infarkt miokarda s elevacijom i bez elevacije ST spojnice, a sam termin je nastao kao posljedica potrebe kliničara za postavljanjem hitne radne dijagnoze u bolesnika s kritičnom ishemijom miokarda, koja bi indicirala i opravdala daljnje hitne terapijske postupke.

Uzrok akutnog koronarnog sindroma je najčešće okluzivna aterosklerotska bolest koronarnih arterija, odnosno aterotromboza. Akutni koronarni sindrom obično naglo nastaje kao posljedica ozljede ili rupture aterosklerotskog plaka uz sekundarnu pojavu tromba koji može djelomično ili u potpunosti zatvoriti lumen arterije, te onemogućiti opskrbu tkiva krvlju u perfuzijskom području zahvaćene arterije. Ukoliko ne postoji dostatan kolateralni krvotok, a ishemija traje dovoljno dugo, dolazi do posljedичne nekroze miokarda.

Prilikom nastanka rupture aterosklerotskog plaka nevažno je da li je taj plak bio hemodinamski beznačajan i bolesnik do tada bez ikakvih kliničkih tegoba, ili je plak bio suzio lumen koronarne arterije za više od 70 %, što se smatra granicom kliničke značajnosti. Naime, prema patoanatomskim istraživanjima, aterosklerotski plakovi koji su izazvali akutni koronarni sindrom imaju tanki fibrozni pokrov iznad lipidne jezgre i značajnu upalnu infiltraciju u njemu, kao i u adventiciji krvne žile. Takvi se plakovi nazivaju nestabilnim plakovima jer su skloni rupturi. Sklonost rupturi plaka ovisi o veličini njegove lipidne jezgre, te stupnju upalne aktivnosti unutar ateroma, a obrnuto je proporcionalna debljini njegova fibroznog pokrova. Zbog upalne aktivnosti unutar plaka povišena je aktivnost protrombotskih čimbenika poput fibrinogena i von Willebrandovog faktora, dok su prirodni fibrinolitički čimbenici poput tkivnog aktivatora plazminogena i drugih slabije aktivni.

U patogenezi akutnog koronarnog sindroma bitnu ulogu igraju i fragmentiranje ugrušaka, iz čega slijedi distalna embolizacija. Aktivirani trombociti i nakupine trombocita i leukocita emboliziraju koronarnu mikrocirkulaciju i mogu dovesti do fokalnih mionekroza.

Ključni kriterij za postavljanje dijagnoze akutnog koronarnog sindroma su klinička slika, te elektrokardiografske promjene i porast kardioselektivnih enzima i troponina u srčanom infarktu. Ukoliko je u elektrokardiogramu prisutna akutno nastala perzistentna elevacija ST segmenta ili novonastali blok lijeve grane, ovakav oblik infarkta miokarda se naziva STEMI (engl. „ST elevation myocardial infarction“). Ovakve elektrokardiografske promjene su u pravilu uzrokovane potpunom okluzijom jedne od triju epikardnih koronarnih arterija, te dovode do potpunog izostanka protoka krvi u području distalno od mjesta okluzije, što zahtijeva hitnu primjenu neke od reperfuzijskih metoda, jer ovaj oblik akutnog koronarnog sindroma ima najveći procijenjeni rizik od smrtnog ishoda i nastanka drugih komplikacija. S druge strane, akutni infarkt miokarda bez elektrokardiografske slike perzistentne elevacije ST segmenta ili novonastalog bloka lijeve grane se jednostavno naziva non – STEMI ili NSTEMI (engl. „non ST elevation myocardial infarction“). Patoanatomski je uzrokovan stenozom koronarne arterije visokog stupnja, ali s barem minimalnim protokom krvi distalno od mjesta lezije, te je hitno intervencijsko zbrinjavanje opravdano u slučaju visoke rizičnosti bolesnika. Nestabilna angina pectoris je patofiziološki, po kliničkoj slici i načinu zbrinjavanja srodna NSTEMI-ju, no u daljnjem tijeku nema porasta kardioselektivnih enzima.^{83, 84}

1.8 Učestalost stresne hiperglikemije kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Premda za sada nema općenito prihvaćenih kriterija za postavljanje dijagnoze stresne hiperglikemije, može se reći da bolesnik ima stresnu hiperglikemiju ako je razina glukoze u plazmi prolazno povišena iznad razine referentnih vrijednosti zbog akutne bolesti.

Trenutne referente vrijednosti za normalnu razinu glukoze u plazmi su do uključujući 6,0 mmol/L na tašte, te 7,8 mmol/L postprandijalno. U skladu s navedenim, Američko dijabetološko društvo je preporučilo održavanje razine glukoze u plazmi u kritično bolesnih pacijenata na razinama ispod 7,8 mmol/L.⁸⁵

Zbog nejednakih kriterija u ranijim epidemiološkim studijama se incidencija stresne hiperglikemije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kreće od oko 25 % do iznad 50 %. Pri tome je stresna hiperglikemija bila uglavnom definirana kao razina glukoze u plazmi prilikom bolničkog prijema iznad određene vrijednosti.¹

Glavni prigovor ovakvom pristupu jest da vrijednost glikemije prilikom prijema na bolničko liječenje predstavlja samo jedno mjerenje glukoze u plazmi, u samo jednom trenutku. Nekoliko je istraživanja provedeno s namjerom da se analizira povezanost vrijednosti glukoze u plazmi kod primitka na bolničko liječenje, ali i sljedećeg jutra natašte s ishodom, zaključeno je da uvođenje ovog dodatnog parametra može povećati prognostičku moć tijekom 30-dnevnog perioda.^{6, 86} Također je zamijećeno da je u bolesnika koji su tijekom cijelog vremena hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda imali glikemiju iznad 6,6 mmol/L prognoza bila gora tijekom narednih 30 dana. Goyal i suradnici su pokazali da je prognoza slabija u onih bolesnika kod kojih nije došlo do nestanka hiperglikemije unutar prva 24 sata po primitku na bolničko liječenje.⁸⁷

Sva ova istraživanja su koristila uglavnom po jedno dodatno mjerenje glukoze u plazmi nakon primitak na bolničko liječenje.^{7, 10, 88, 89}

Do sada nije provedeno niti jedno kliničko istraživanje koje bi pratilo glikemiju tijekom cijelog vremena hospitalizacije.

1.9 Patofiziologija stresne hiperglikemije

Povećana ponuda glukoze u plazmi je adaptivni mehanizam organizma na nepovoljan iznenadni događaj. Većom ponudom glukoze u plazmi kao relativno povoljnijeg izvora energije smanjuje se zahtjev organizma za kisikom, što može biti od presudnog značenja u uvjetima neposredne životne opasnosti, kada jedinka treba pobjeći ili boriti se, ili pak kada prijeti metabolički slom na molekularnoj razini zbog teških stanja poput traume, infekcija ili akutne ishemije.

Cijeli niz mehanizama je uključen u osiguravanje povećane ponude glukoze u krvi, poput pojačane aktivnosti simpatičkog autonomnog živčanog sustava i povišene razine stresnih hormona. Pri tome velik broj ovih mehanizama ne povisuje samo razinu glukoze u plazmi, nego dovodi i do ubrzane lipolize (primjerice prekomjerna aktivnost simpatikusa, povišene razine kortizola i hormona rasta), što smanjuje osjetljivost perifernih tkiva na inzulin i može dovesti do hiperglikemije. Hormon rasta dodatno izaziva i smanjenje broja receptora za inzulin, a kortizol smanjuje fosforilaciju tirozinskih ostataka IRS-1, pogoršavajući inzulinsku rezistenciju.

Rjeđe, neadekvatna sekrecija inzulina iz gušterače može pogoršati stresnu hiperglikemiju, kao što se viđa u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti.⁹⁰

U bolesnika sa stresnom hiperglikemijom uz prisustvo ili odsustvo ranije navedenih čimbenika na razinu glukoze u plazmi utječu i faktori vezani uz osnovu bolest koji pogoršavaju homeostazu glukoze kod predisponiranih bolesnika.

Prestankom djelovanja provocirajućeg događaja, normalizira se razina stresnih hormona, kao i aktivnost vegetativnog živčanog sustava, pada i razina medijatora upale, te se s jedne strane smanjuje ponuda glukoze u plazmi, a s druge strane se zbog smanjenja stupnja inzulinske rezistencije normalizira korištenje glukoze u perifernim organima. Nekoliko tjedana nakon akutnog koronarnog događaja, kada stresni hormoni nestanu iz cirkulacije, glikemija se može u potpunosti normalizirati ukoliko pacijent nije imao preegzistentni dijabetes, tek se u oko 10% pacijenata s izraženom stresnom hiperglikemijom, a bez ranije prepoznate šećerne bolesti postavi dijagnoza dijabetesa.⁹¹

Obzirom na brojne nejasnoće vezane uz stresnu hiperglikemiju (još uvijek nema konsenzusa kolika mora biti glukoza u venskoj plazmi da bi se smatrala povišenom, kada se

ona kod kojeg provocirajućeg čimbenika mora mjeriti, koliko često se mora pratiti, kada se treba intervenirati, da li je svejedno koja je bolest u podlozi stresne hiperglikemije), njeno mjesto u razvoju poremećaja homeostaze glukoze od normoglikemije preko predijabetesa do dijabetesa još uvijek nije do kraja definirano, tako da se ovaj čas stresna hiperglikemija ne spominje u kontekstu ekvivalenta predijabetesa.

1.10 Hiperglikemija i ishemičan miokard

Premda precizna patofiziologija utjecaja hiperglikemije na ishod u bolesnika s akutnim infarktom miokarda i dalje nije do kraja razjašnjena, pokazalo se da je hiperglikemija povezana s mnogostrukim negativnim učinkom na ishemičan miokard:

1. u bolesnika s akutnim infarktom miokarda hiperglikemija je povezana sa smanjenom kolateralnom prokrvljenošću infarciranog područja, te većim infarciranim područjem⁹²⁻⁹⁴
2. hiperglikemija je udružena s povišenim i sistoličkim, i dijastoličkim tlakom, te produženjem QT intervala, čak i u zdravih pojedinaca s jatrogeno uzrokovanom hiperglikemijom. Liječenjem hiperglikemije ovi se parametri mogu poboljšati.
59, 95-97
3. hiperglikemija je povezana s nižom stopom spontane reperfuzije kod bolesnika s STEMI-jem, kao i sa značajnijim stupnjem disfunkcije endotela u mikrovaskulaturi¹⁸
4. izostanak reperfuzije nakon revaskularizacije (engl. „no reflow“) je značajno češći u bolesnika s hiperglikemijom, kao posljedica izraženije endotelne disfunkcije distalnije smještenih malih krvnih žila^{98, 99}
5. hiperglikemija je udružena s hiperkoagulabilnim stanjem (snižena je aktivnost tkivnog aktivatora plazminogena, a povišena je razina inhibitora plazminogena; veća je agregacija trombocita, veća je aktivnost tromboksana A2 i von Willebrandovog faktora, fibrinopeptida A, fragmenata protrombina, te faktora VII)¹⁰⁰⁻¹⁰²

6. hiperglikemija je udružena s povišenom razinom parametara upale, poput C – reaktivnog proteina, interleukina 6 i TNF α . Za TNF α se pokazalo da u laboratorijskih životinja povećava zonu infarkta, te inducira apoptozu stanica miokarda. In vitro i in vivo istraživanja su pokazala da je hiperglikemija povezana i s indukcijom proinflamatornog nuklearnog faktora κ B. Uzimanje glukoze na usta je u zdravih dobrovoljaca bilo udruženo s povećanom proizvodnjom drugih proupalnih faktora, poput aktivatora proteina 1 koji povećava ekspresiju gena odgovornih za sintezu metaloproteinaza 2 i 9. Hiperglikemija je isto tako vezana s oksidativnim stresom, koji može izazvati dodatnu tkivnu povredu.^{18, 19, 103}
7. hiperglikemija je povezana s povišenom razinom slobodnih masnih kiselina, inzulinskom rezistencijom, te oslabjelim korištenjem glukoze u svrhu proizvodnje energije u stanici, što dovodi do povećane potrošnje kisika i mogućeg pogoršanja ishemije.^{18, 50}
8. povišena razina slobodnih masnih kiselina je povezana s većom incidencijom malignih aritmija.⁹⁶

Obzirom na mnogostruke nepovoljne učinke na kardiovaskularni sustav, ne iznenađuje udruženost hiperglikemije s nepovoljnijim kliničkim ishodom kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda.^{1, 2, 5, 10, 14}

S druge strane, pokazano je da dijabetičari, koji su bili hospitalizirani zbog akutnog infarkta miokarda, a nisu imali povišenu razinu glukoze u krvi prilikom prijema, kada je obično ta vrijednost najviša, nisu imali značajno veći rizik od letalnog ishoda tijekom bolničkog liječenja u odnosu na nedijabetičare, ukoliko su bili liječeni primarnom PCI.¹⁰⁴

Zaključeno je da je razina glukoze u krvi prilikom prijema nezavisan faktor (nezavisan i o postojanju šećerne bolesti) koji ima prediktivnu vrijednost što se tiče intrahospitalnog mortaliteta, no dugoročni utjecaj na mortalitet nije dokazan.^{1, 6-10, 14, 105}

S druge strane, liječenje hiperglikemije inzulinom može bitno smanjiti negativan utjecaj hiperglikemije.^{6, 61, 101, 106-108}

1.11 Prognoza akutnog infarkta miokarda

Prognoza bolesnika s akutnim infarktom miokarda se može klinički objektivno evaluirati pojavom većih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. „MACE – major adverse cardiovascular event“) u određenom vremenskom periodu nakon akutnog infarkta miokarda. Raspon komplikacija nije točno definiran, on se razlikuje od istraživanja do istraživanja. Neželjeni kardiovaskularni događaji mogu se podijeliti na one koji su vezani uz srce, odnosno koronarnu bolest (smrt zbog kardijalnih razloga, nefatalni reinfarkt miokarda, pojava postinfarktne angine, potreba za ponovljenom implantacijom stentova, kirurških koronarnih prenosnica, kardijalna dekompenzacija), te na one koji nisu vezani uz srce, nego su odraz uznapredovale ateroskleroze u drugim organima (smrtni ishod zbog bolesti koje nisu srčane, pojava tranzitornih ishemijskih ataka, moždanih udara, ishemijske bolesti ekstremiteta). Rjeđe korišteni pojam je MACCE (engl. „major adverse cardiovascular and cerebrovascular event“) koji objedinjuje pojavu neželjenih vaskularnih događaja na srcu i na mozgu.

Standardni vremenski period unutar kojega se obično promatra pojava ovih događaja je 1, 6 ili 12 mjeseci od pojave infarkta miokarda, rjeđe se njihova pojava promatra unutar dužeg vremenskog perioda.

Način liječenja akutnog infarkta miokarda je jedan od čimbenika koji u značajnoj mjeri može popraviti prognozu ove bolesti.

Pristup u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) u posljednjih se desetak godina u svijetu i Hrvatskoj radikalno promijenio zahvaljujući metodi mehaničkog otvaranja okludirane koronarne arterije primjenom primarne perkutane koronarne intervencije (engl. „primary percutaneous coronary intervention“) i implantacijom koronarnih potpornica (stentova).

Primarna PCI s implantacijom stentova je uspješna i opravdana metoda liječenja u akutnoj fazi infarkta miokarda samo kada se primijeni unutar 12 sati po nastupu STEMI infarkta . Ova metoda je, uprkos rizicima vezanih uz njezinu izvedbu, osjetno poboljšala preživljavanje pacijenata liječenih unutar prvih dvanaest sati od početka bolova, posebice u centrima s velikim brojem procedura (engl. „high level center“).

Usprkos boljim pokazateljima preživljavanja, rjeđim komplikacijama i manjem stupnjem invaliditeta nakon preboljele bolesti, i dalje postoji određen broj komplikacija koje određuju prognozu bolesti..¹⁰⁹

1.12 Stresna hiperglikemija i utjecaj na ishod akutnog infarkta miokarda

Tijekom hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda stresna hiperglikemija je udružena s povećanim letalitetom i većom incidencijom nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda. Razlog tome je niža bazalna proizvodnja dušičnog oksida, te slabija kolateralna perfuzija infarciranog područja, povišena razina prokoagulantnih čimbenika s posljedičnom većom stopom reinfarkta. Stresna hiperglikemija može izazvati probleme u i aktivnom pristupu liječenja akutnog infarkta miokarda. Ona može povećati ishod neuspjeha primarne PCI, zbog većeg broja zahvata s nedostatno uspostavljenim krvotokom usprkos uspješnog mehaničkog „otvaranja“ koronarne arterije, tzv. „no – reflow“ fenomenom uslijed disfunkcije mikrovaskularnog endotela. U isto vrijeme viša razine glukoze kod prijema je bila udružena s nepovoljnim ishodom postinfarktnog remodeliranja miokarda, bez obzira na prisustvo šećerne bolesti.^{10, 17, 79, 105}

Premda se općenito danas smatra da stresna hiperglikemija nema značajan utjecaj na pojavu kardiovaskularnih neželjenih događaja nakon određenog kraćeg standardnog roka praćenja nakon srčanog infarkta (6 mjeseci do godine dana), moguće je da tijekom dužeg vremena praćenja njeno prognostičko značenje bude ipak značajno jer ona ukazuje na značajniji stupanj preegzistentne inzulinske rezistencije, koja sama po sebi nosi povećani rizik vaskularnih komplikacija kako na koronarnim krvnim žilama, tako i na krvnim žilama u drugim tkivima i organima, ali i od progresije iz normoglikemijskog stanja spram šećerne bolesti.^{44, 110}

2. POSTAVKE I CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1 Postavke istraživanja

Stresna hiperglikemija u bolesnika bez šećerne bolesti odraz je prolazno povišene ponude glukoze u plazmi zbog veće glukoneogeneze, te smanjene potrošnje glukoze zbog veće periferne inzulinske rezistencije. Čimbenici koji dovode do pojačane glukoneogeneze u jetri, te u manjoj mjeri u bubrezima (stresni hormoni, autonomni živčani sustav), dovode i do povećanja stupnja inzulinske rezistencije koju dodatno pogoršavaju razni lokalni parakrini čimbenici (neki citokini i adipokini). Inzulinska rezistencija nepovoljno djeluje na kardiovaskularni sustav ubrzavajući razvoj ateroskleroze, povećavajući broj vaskularnih incidenata, te dokazano pogoršava kratkoročnu prognozu nakon infarkta miokarda kod ovih bolesnika, dok povezanost inzulinske rezistencije s dugoročnom prognozom ostaje nedovoljno rasvijetljena.

2.2 Cilj i hipoteze istraživanja

Stoga se nameću slijedeći ciljevi istraživanja:

- utvrditi dugoročni utjecaj stresne hiperglikemije bez ranije poznate šećerne bolesti na ishod akutnog infarkta miokarda
- utvrditi prognostičku vrijednost stresne hiperglikemije kod infarkta miokarda kao faktora rizika za nastanak šećerne bolesti.

Hipoteza istraživanja je da stresna hiperglikemija u nedijabetičkih bolesnika s akutnim infarktom miokarda dugoročno povećava rizik od pojave većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, te nastanka šećerne bolesti.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

Od 1. 01. 2005. godine do 31. 12. 2005. godine u Koronarnu jedinicu KB „Sestre milosrdnice“ zaprimljeno je ukupno 365 bolesnika zbog infarkta miokarda. Svi su bolesnici standardno obrađeni prilikom prijema na bolničko liječenje (anamneza, status, osnovne laboratorijske pretrage uključujući i glukozu u venskoj plazmi, EKG).

U ovo istraživanje su sistematski uključeni svi bolesnici koji su hospitalizirani zbog prvog akutnog infarkta miokarda u Koronarnoj jedinici KB „Sestre milosrdnice“, nakon potpisivanja informiranog pristanka.

Starosna dob, spol, te jetrena i bubrežna funkcija nisu predstavljali kriterij za isključenje, međutim u istraživanje nisu uključeni bolesnici u subakutnoj i subkroničnoj fazi infarkta, kao ni bolesnici koji su već ranije preboljeli infarkt miokarda.

Bolesnici s od ranije poznatom šećernom bolešću, kao i bolesnici kod kojih se tijekom boravka u bolnici zbog infarkta miokarda otkrila šećerna bolest (na osnovu praćenja vrijednosti glikemije, HbA_{1c}, te – u dvojbjenim slučajevima provedenog 2h OGTT-a) uključeni su u posebnu skupinu bolesnika sa šećernom bolešću.

Obzirom na razinu glikemije prilikom dolaska u hitnu službu nedijabetički pacijenti su podijeljeni u dvije skupine (skupina pacijenata s vrijednostima glikemije u venskoj plazmi prilikom prijema $< 7,8$ i $\geq 7,8$ mmol/L).

U slučaju postojanja indikacije, kod pacijenata je učinjena primarna PCI sa ili bez postavljanja stentova, ili je provedena fibrinolitička terapija. Terapija u daljnjem tijeku je bila individualno prilagođena potrebama svakog bolesnika.

Ukupno je 239 bolesnika uključeno u istraživanje, od toga je 78 pacijenata imalo dijagnosticiranu šećernu bolest (uključujući i one s novootkrivenom šećernom bolešću), dok je od 161 bolesnika bez šećerne bolesti njih 88 bilo bez stresne hiperglikemije, a njih 73 je imalo izraženu stresnu hiperglikemiju.

Potrebna veličina uzorka izračunata prije provođenja istraživanja za 95-postotnu razinu pouzdanosti, ciljanu moć statističkih testova (*power*) od minimalno 0,80, bez korekcija za konačne populacije. Potreban broj bolesnika iznosio je ukupno 226.

3.2 Plan istraživanja i metode

Nakon infarkta miokarda bolesnici su praćeni tijekom razdoblja od četiri godine, te potom klinički pregledani i ispitani o eventualnoj pojavi neželjenih kardiovaskularnih događaja i eventualnom prisustvu šećerne bolesti, uz uvid u medicinsku dokumentaciju (povijesti bolesti, otpusna pisma, dostupne baze podataka u KB „Sestre milosrdnice“, CRODIABNET). Ukoliko su bolesnici u međuvremenu umrli, informacije su dobivene od bliske rodbine ili skrbnika.

Analizirali su se dokumentirani veći neželjeni kardiovaskularni događaji tijekom perioda praćenja nakon akutnog infarkta (smrtni ishod, smrtni ishod zbog srčane bolesti, novi nefatalni infarkt miokarda, potreba za implantacijom novih potpornica, ugradnja koronarnih prenosnica, pojava kardijalne dekompenzacije, pojava tranzitornih ishemijskih ataka i moždanog udara, broj netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta, te ukupna incidencija bilo kojeg neželjenog većeg kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog događaja), kao i pojava novonastale šećerne bolesti.

Ako u bolesnika tijekom četiri godine nakon otpusta iz bolnice po infarktu miokarda nije bila dijagnosticirana šećerna bolest, učinio se GUP na tašte, odnosno 2h OGTT, kada se iz GUP-a na tašte nije mogla dijagnosticirati šećerna bolest tipa 2 (GUP ispod 7,0 mmol/L). GUP na tašte i poslije opterećenja određen je standardnim biokemijskim metodama u Zavodu za biokemiju KB „Sestre milosrdnice“.

OGTT je izveden uz oralnu primjenu otopine 75 grama čiste glukoze u 200 mL vode, što je bolesnik popio na tašte. Bolesnik je potom 2 sata mirovao, te mu je uzorak krvi za kontrolni GUP uzet dva sata po ingestiji glukoze.

Šećerna bolest tipa 2 je dijagnosticirana, ukoliko je razina glukoze u plazmi 2 sata nakon opterećenja bila jednaka ili iznad 11,1 mmol/L, uz anamnestičko i kliničko isključenje uzroka sekundarnog dijabetesa.

3.3 Statistička obrada

Statistička je obrada učinjena:

- metodama deskriptivne statistike za opis karakteristika skupina (dob, spol, komorbiditet)
- analiza binarnih rezultata (npr. pojava novonastale šećerne bolesti tipa 2) učinjena je kod kontigencijskih tablica 2x2 Fisherovim Exact testom (primjerice u inicijalnoj analizi razlika između dvije grupe formirane prema dijagnosticiranom dijabetesu), odnosno kod kontigencijskih tablica višeg reda Mann Whitneyevim U - testom
- nigdje u testiranju statističke značajanosti nisu upotrebljeni asimptotski već uvijek samo egzaktni, odnosno s Monte Carlo testovi na uzorcima od $n=10.000$ tablica u slučajevima kad je izračunavanje egzaktnih testova zahtijevalo više od 10 minuta procesorskog vremena
- Coxova logistička regresija je upotrebljena u analizi povezanosti razine stresne glikemije i pojavnosti pojedinih kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja
- svugdje je kao razina statističke značajanosti odabrana konvencionalna 95-postotna razina ($p<0,05$)
- analize su učinjene statističkim paketima SAS System for Windows Release 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Sjedinjene Američke Države) i Statistica 6,0 Neural Networks 6 for Windows Release (StatSoft Inc, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države), te radnim paketom MS Office XP Pro 2002 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države).

3. REZULTATI

4.1 Epidemiološki pokazatelji na početku studije

U istraživanje je uključeno 239 bolesnika koji su zbog akutnog infarkta miokarda hospitalizirani u Koronarnoj jedinici Interne klinike KB „Sestre milosrdnice“ tijekom 2005. godine.

Obzirom na prisustvo tipa 2 šećerne bolesti prilikom otpusta s bolničkog liječenja bolesnici su razvrstani u skupine, kako je pokazano na tablici 1.

Tablica 1. Prisustvo tipa 2 šećerne bolesti (uključujući i novootkrivenu šećernu bolest)

	n (%)
bez šećerne bolesti	161 (67,4)
šećerna bolest	78 (32,6)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 2 je prikazana učestalost pojedinih čimbenika rizika kod bolesnika s obzirom na prisustvo ili odsustvo šećerne bolesti.

Tablica 2. Sudionici prema spolu, dobi, indeksu tjelesne mase u vrijeme infarkta i anamnestički utvrđenim čimbenicima rizika

	prisustvo šećerne bolesti		p
	bez šećerne bolesti n (%)	šećerna bolest n (%)	
spol			
muski	116 (72,0)	51 (65,4)	0,297
zenski	45 (28,0)	27 (34,6)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
dob			
do 54 godine	51 (31,7)	9 (11,5)	0,059
55-64	38 (23,6)	19 (24,4)	
65-74	29 (18,0)	33 (42,3)	
75 i više	43 (26,7)	17 (21,8)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
ITM kod infarkta			
normalan (do 24,99)	45 (28,0)	12 (15,4)	<0,001
povišen (25,00-29,99)	81 (50,3)	40 (51,3)	
pretili ($\geq 30,00$)	35 (21,7)	26 (33,3)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
arterijska hipertenzija			
ne	70 (43,5)	21 (26,9)	0,016
da	91 (56,5)	57 (73,1)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
pušenje			
ne	75 (46,6)	59 (75,6)	<0,001
da	86 (53,4)	19 (24,4)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
hiperlipidemija			
ne	129 (80,1)	48 (61,5)	0,003
da	32 (19,9)	30 (38,5)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	

Vrijednosti indeksa tjelesne mase bile su statistički značajno više u grupi bolesnika s dijabetesom (Mann-Whitney test; $p < 0,001$), nego u grupi bolesnika bez dijagnosticiranog dijabetesa.

Statistički značajne razlike između grupa dobivene su i u slučaju sva tri anamnestički prikupljena podatka o prisustvu arterijske hipertenzije, pušenja i hiperlipoproteinemije. Prevalencija arterijske hipertenzije i hiperlipidemije bila je statistički značajno viša u grupi dijabetičara (Fisherov egzaktni test, $p = 0,016$, $p = 0,003$, prema redu navođenja), dok je prevalencija pušenja u grupi dijabetičara bila statistički značajno niža (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

Jedan mogući uzrok manje prevelencije pušenja u grupi dijabetičara, jest liječenje dijabetesa prije infarkta, te učestalije savjetovanje od strane zdravstvenog osoblja o potrebi prestanka pušenja.

Spolne razlike između skupina nisu bile statistički značajne.

Bolesnici su svrstavani u skupine i obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije (razina glukoze u venskoj plazmi prilikom prijema na bolničko liječenje $\geq 7,8$ mmol/L)

U tablici 3 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa i bez šećerne bolesti.

Tablica 3. Učestalost stresne hiperglikemije kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa i bez šećerne bolesti (uključujući i novootkrivenu šećernu bolest)

	prisustvo šećerne bolesti	
	bez šećerne bolesti	šećerna bolest
	n (%)	n (%)
bez stresne hiperglikemije	88 (54,6)	5 (6,4)
stresna hiperglikemija	73 (45,4)	73 (93,6)
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Između skupina je uočena statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) razlika u pojavnosti stresne hiperglikemije definirane kao $GUP \geq 7,8$ mmol/L. Bolesnici sa šećernom bolešću imali su stresnu hiperglikemiju u 73/78 (93,6%) slučajeva, a oni bez šećerne bolesti u 73/161 (45,4%) slučajeva.

U tablici 4 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije u odnosu na spol

Tablica 4. Stratificirana analiza učestalosti stresne hiperglikemije prema prisustvu šećerne bolesti i spola

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	muški n (%)	ženski n (%)	muški n (%)	ženski n (%)
bez stresne hiperglikemije	67 (57,8)	21 (46,7)	3 (5,9)	2 (7,4)
stresna hiperglikemija	49 (42,2)	24 (53,3)	48 (93,1)	25 (92,6)
ukupno	116 (100,0)	45 (100,0)	51 (100,0)	27 (100,0)

Nije nađena statistički značajna razlika među spolovima (Fisherov egzaktni test; bez šećerne bolesti, $p = 0,221$; sa šećernom bolešću, $p > 0,999$) u odnosu na prisustvo stresne hiperglikemije.

Obzirom na prisustvo šećerne bolesti i stresne hiperglikemije analizirani su drugi faktori rizika za koronarnu bolest (spol, dob, indeks tjelesne mase, anamneza arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije i pušenja).

U Tablici 5 prikazana je učestalost pojedinih čimbenika rizika obzirom na prisustvo šećerne bolesti i stresne hiperglikemije

Tablica 5. Učestalost čimbenika rizika kod bolesnika obzirom na stresnu hiperglikemiju i šećernu bolest (uključujući i novootkrivenu šećernu bolest)

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
spol				
muski	67(76,1)	49(67,1)	3(60,0)	48(65,8)
zenski	21(23,9)	24(32,9)	2(40,0)	25(34,2)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,221		p > 0,999	
dob				
do 54 godine	34(38,6)	17(23,3)	0(0,0)	9(12,3)
55-64	24(27,3)	14(19,2)	1(20,0)	18(24,7)
65-74	12(13,6)	17(23,3)	3(60,0)	30(41,1)
75 i više	18(20,5)	25(34,2)	1(20,0)	16(21,9)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,005		p = 0,472	
ITM kod infarkta				
normalan (do 24,9)	25(28,4)	20(27,4)	0(0,0)	12(16,4)
povišen(25,0 - 29,9)	48(54,5)	33(45,2)	3(60,0)	37(50,7)
pretili (30,0 i više)	15(17,1)	20(27,4)	2(20,0)	24(32,9)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,472		p = 0,478	
arterijska hipertenzija				
ne	44(50,0)	26(35,6)	1(20)	20(27,4)
da	44(50,0)	47(64,4)	4(80)	53(72,6)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,797		p > 0,999	
pušenje				
ne	36(40,9)	39(53,4)	5(100)	54(74,0)
da	52(59,1)	34(46,6)	0(0)	19(26,0)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,153		p = 0,327	
hiperlipidemija				
ne	73(83,0)	56(76,7)	2(40)	46(63,0)
da	15(17,0)	17(23,3)	3(60)	27(27,0)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
spol				
muski	67(76,1)	49(67,1)	3(60,0)	48(65,8)
zenski	21(23,9)	24(32,9)	2(40,0)	25(34,2)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,221		p > 0,999	
dob				
do 54 godine	34(38,6)	17(23,3)	0(0,0)	9(12,3)
55-64	24(27,3)	14(19,2)	1(20,0)	18(24,7)
65-74	12(13,6)	17(23,3)	3(60,0)	30(41,1)
75 i više	18(20,5)	25(34,2)	1(20,0)	16(21,9)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,005		p = 0,472	
ITM kod infarkta				
normalan (do 24,9)	25(28,4)	20(27,4)	0(0,)	12(16,4)
povišen(25,0 - 29,9)	48(54,5)	33(45,2)	3(60,0)	37(50,7)
pretili (30,0 i više)	15(17,1)	20(27,4)	2(20,0)	24(32,9)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,472		p = 0,478	
arterijska hipertenzija				
ne	44(50,0)	26(35,6)	1(20)	20(27,4)
da	44(50,0)	47(64,4)	4(80)	53(72,6)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,797		p > 0,999	
pušenje				
ne	36(40,9)	39(53,4)	5(100)	54(74,0)
da	52(59,1)	34(46,6)	0(0)	19(26,0)
ukupno	88(100)	73(100)	5(100)	73(100)
	p = 0,153		p = 0,327	
hiperlipidemija				
ne	73(83,0)	56(76,7)	2(40)	46(63,0)
da	15(17,0)	17(23,3)	3(60)	27(27,0)
	p = 0,330		p = 0,367	

Nije uočeno statistički značajne razlike unutar grupa bolesnika s dijabetesom i bez dijabetesa stratificiranih po prisustvu stresne hiperglikemije u odnosu na spol, indeks

tjelesne mase, prisustvo arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, te pušenja (Fisherov egzaktni test).

U grupi nedijabetičara je podskupina bez stresne hiperglikemije bila statistički značajno mlađa (Mann – Whitney test, $p = 0,005$), dok je razlika u dobi u skupni dijabetičara bila statistički bez značenja (Mann – Whitney test, $p = 0,472$).

Također razlika u životnoj dobi nije bila značajna između skupine nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i skupine dijabetičara sa stresnom hiperglikemijom (Mann – Whitney test, $p = 0,859$).

4.2 Vrste terapijskog postupka na početku studije

U Tablici 6 prikazani su primijenjeni postupci u liječenju akutnog infarkta miokarda obzirom na pristupstvo šećerne bolesti kod pojedinog bolesnika.

Tablica 6. Postupak kod infarkta kod pojedinih grupa bolesnika

	prisustvo šećerne bolesti		p
	bez šećerne bolesti	šećerna bolest	
	n (%)	n (%)	
primarna PCI			
ne	71 (44,1)	45 (57,7)	0,054
da	90 (55,9)	33 (42,3)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
fibrinoliza			
ne	159 (98,8)	76 (97,4)	0,598
da	2 (1,2)	2 (2,6)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
bilo koji aktivni postupak			
ne	69 (42,9)	43 (55,1)	0,097
da	92 (57,1)	35 (46,9)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
konzervativna terapija			
ne	92 (57,1)	35 (46,9)	0,097
da	69 (42,9)	43 (55,1)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	
stent nakon akutne faze infarkta tijekom iste hospitalizacije			
ne	140 (87,0)	71 (91,0)	0,400
da	21 (13,0)	7 (9,0)	
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)	

Iako razlike u učestalosti primarne PCI između grupa nisu statistički značajne (Fisherov egzaktni test $p = 0,054$) u kasnijim ih interpretacijama treba uzeti u obzir, jer barem na razini ovog konkretnog uzorka one vjerojatno dostižu razinu kliničke relevantnosti.

Kod fibrinolitičke terapije u akutnoj fazi infarkta miokarda nisu uočene ni statistički značajne, ni klinički relevantne razlike na razini samog uzorka. Sam uzorak bolesnika koji su primili fibrinolitičku terapiju je premalen za samostalno promatranje, ali obzirom da se radi o obliku reperfuzijskog liječenja, bolesnici iz ove skupine su pribrojeni skupini bolesnika koji su liječeni primarnom PCI, te se tako dobila skupina bolesnika koji su liječeni bilo kojim oblikom reperfuzijske terapije, odnosno aktivnim pristupom.

Ukupno sagledano, nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika bez i s dijabetesom (uključujući i novonastali dijabetes) u primjeni nekog od oblika reperfuzijske terapije u akutnoj fazi infarkta.

U Tablici 7 prikazana je učestalost aktivnog, odnosno konzervativnog pristupa u liječenju akutnog infarkta miokarda ovisno o prisustvu stresne hiperglikemije.

Tablica 7. Postupak kod infarkta ovisno o prisustvu stresne hiperglikemije

	aktivni postupak	
	bez aktivnog postupka	aktivni postupak
	n (%)	n (%)
bez stresne hiperglikemije	39 (36,4)	54 (40,9)
stresna hiperglikemija	68 (63,6)	78 (60,1)
ukupno	107 (100,0)	132 (100,0)

Nije uočena statistički značajna povezanosti pojavnosti stresne hiperglikemije i vrste postupka kod infarkta (Fisherov egzaktni test, $p = 0,507$).

U tablici 8 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti i vrstu pojedinog postupka u liječenju akutnog infarkta miokarda

Tablica 8. Stratificirana analiza učestalosti stresne hiperglikemije prema prisustvu šećerne bolesti i postupku kod infarkta

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	bez aktivnog postupka n (%)	aktivni postupak n (%)	bez aktivnog postupka n (%)	aktivni postupak n (%)
bez stresne hiperglikemije	36 (52,2)	52 (56,5)	3 (6,9)	2 (5,7)
stresna hiperglikemija	33 (47,8)	40 (43,5)	40 (93,1)	33 (94,3)
ukupno	69 (100,0)	92 (100,0)	43 (100,0)	35 (100,0)

Interakcija prisustva šećerne bolesti i postupka kod infarkta u odnosu na učestalost stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test; bez šećerne bolesti, $p = 0,633$; sa šećernom bolešću, $p > 0,999$).

U tablici 9 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti i učestalost primjene primarne PCI

Tablica 9. Stratificirana analiza prevalencije stresne hiperglikemije prema prisustvu šećerne bolesti i primarne PCI

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	bez pPCI n (%)	pPCI n (%)	bez pPCI n (%)	pPCI n (%)
bez stresne hiperglikemije	36 (50,7)	52 (57,8)	3 (6,7)	2 (6,1)
stresna hiperglikemija	35 (49,3)	38 (42,2)	42 (93,3)	31 (93,9)
ukupno	71 (100,0)	90 (100,0)	45 (100,0)	33 (100,0)

Interakcija prisustva šećerne bolesti i primarne PCI u odnosu na prevalenciju stresne hiperglikemije nije statistički značajna (Fisherov egzaktni test; bez šećerne bolesti, $p = 0,426$; sa šećernom bolešću, $p > 0,999$).

U tablici 10 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti i učestalost primjene fibrinolitičke terapije

Tablica 10. Stratificirana analiza prevalencije stresne hiperglikemije prema prisustvu šećerne bolesti i fibrinolize

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	bez		bez	
	fibrinolize	fibrinoliza	fibrinolize	fibrinoliza
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
bez stresne hiperglikemije	88 (55,3)	0 (0)	5 (6,6)	0 (0)
stresna hiperglikemija	71 (44,7)	2 (100,0)	71 (93,4)	2 (100,0)
ukupno	159 (100,0)	2 (100,0)	76 (100,0)	2 (100,0)

Interakcija prisustva šećerne bolesti i primjene fibrinolize kod infarkta u odnosu na prevalenciju stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test; bez šećerne bolesti, $p = 0,204$; sa šećernom bolešću, $p > 0,999$).

U tablici 11 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti i učestalost ugradnje potpornica nakon akutne faze infarkta u istoj hospitalizaciji

Tablica 11. Stratificirana analiza incidencije stresne hiperglikemije prema prisustvu šećerne bolesti i ugradnje potpornice u subakutnoj i subkroničnoj fazi infarkta (bolesnici s NSTEMI-jem).

	prisustvo šećerne bolesti			
	bez šećerne bolesti		šećerna bolest	
	potpornica nakon akutne faze infarkta tijekom iste hospitalizacije			
	ne	da	ne	da
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
bez stresne hiperglikemije	74 (52,8)	14 (66,7)	4 (5,6)	1 (14,3)
stresna hiperglikemija	66 (47,2)	7 (33,3)	67 (94,4)	6 (85,7)
ukupno	140 (100,0)	21 (100,0)	71 (100,0)	7 (100,0)

Interakcija prisustva šećerne bolesti i ugradnje potpornice nakon akutne faze infarkta tijekom iste hospitalizacije u odnosu na pojavnost stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test; bez šećerne bolesti, $p = 0,252$; sa šećernom bolešću, $p = 0,383$).

4.3 Analiza većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja tijekom praćenja bolesnika

4.3.1 Ukupna smrtnost

U Tablici 12 prikazana je učestalost smrtnog ishoda tijekom praćenja (76 bolesnika).

Tablica 12. Smrtni ishod

	n (%)
ne	163 (68,2)
da	76 (31,8)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 13 prikazana je učestalost smrtnog ishoda prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 13. Smrtni ishod prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije n (%)	stresna hiperglikemija n (%)
Smrtni ishod	ne	83 (89,2)	80 (54,7)
	da	10 (10,8)	66 (45,3)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Smrtni ishod je bio statistički značajno češći (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) u pacijenata sa stresnom hiperglikemijom 67/146 (45,9%), nego u onih bez stresne hiperglikemije 10/93 (10,8%).

U tablici 14 prikaza je učestalost smrtnog ishoda prema dijagnozi dijabetesa.

Tablica 14. Smrtni ishod prema dijagnozi dijabetesa

		bez dijabetesa	dijabetes
		n (%)	n (%)
smrtni ishod	ne	125 (77,6)	40 (51,3)
	da	36 (22,4)	38 (48,7)
	ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Smrtni ishoda je bio statistički značajno češći (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$) u pacijenata sa šećernom bolešću 38/78 (48,7%), nego u onih bez nje 36/161 (22,4 %).

U tablici 15 prikazan je učestalost smrtnog ishoda prema stresnoj hiperglikemiji i šećernoj bolesti.

Tablica 15. Smrtni ishod prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

		prisustvo šećerne bolesti			
		ne		da	
		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne		78 (88,6)	47 (64,4)	5 (100,0)	33 (45,2)
da		10 (11,4)	26 (35,6)	0 (0)	40 (54,8)
ukupno		88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i učestalosti smrtnog ishoda uočena je i u skupini bolesnika sa šećernom bolešću (Fisherov egzaktni test, $p = 0,024$) i u skupini bolesnika bez šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,003$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,030$).

4.3.2 Kardijalna smrtnost

Od svih smrtnih ishoda, u 57/76 (75,0%) slučajeva radilo se o kardijalnoj smrti.

U Tablici 16 prikazana je učestalost kardijalne smrti tijekom praćenja.

Tablica 16. Kardijalna smrtnost

	n	(%)
ne	182	(76,1)
da	57	(23,9)
ukupno	239	(100,0)

U tablici 17 prikazana je učestalost kardijalne smrti prema pojavnosti stresne hiperglikemije tijekom praćenja.

Tablica 17. Kardijalna smrtnost prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)
Kardijalna smrt	ne	84 (90,3)	98 (67,1)
	da	9 (9,7)	48 (32,9)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Kardijalna smrt je bila statistički značajno češća (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) u pacijenata sa stresnom hiperglikemijom 48/146 (32,9%), nego u onih bez stresne hiperglikemije 9/93 (9,7%).

U tablici 18 prikaza je učestalost kardijalne smrti prema dijagnozi šećerne bolesti.

Tablica 18. Kardijalna smrt prema dijagnozi šećerne bolesti

		bez šećerne bolesti	sa šećernom bolešću
		n (%)	n (%)
Kardijalna smrt	ne	136 (84,5)	46 (59,0)
	da	25 (15,5)	32 (41,0)
	ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Kardijalna smrt je bila statistički značajno češća (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) u bolesnika sa šećernom bolešću 32/78 (41,0%), nego u skupini bolesnika bez šećerne bolesti 25/161 (15,5%).

U tablici 19 prikazan je učestalost kardijalne smrti prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice.

Tablica 19. Učestalost kardijalne smrti prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

		prisustvo šećerne bolesti			
		ne		da	
		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne		79 (89,8)	57 (78,1)	5 (100,0)	41 (56,2)
da		9 (10,2)	16 (21,9)	0 0 (0)	32 (43,8)
ukupno		88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

U skupini bolesnika bez šećerne bolesti pri otpustu iz bolnice uočena je statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i kardijalne smrti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,034$). Nije uočena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i kardijalne smrtnosti kod bolesnika sa šećernom bolešću (Fisherov egzaktni test, $p = 0,065$). Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i sa šećernom bolešću značajna (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

4.3.3 Nekardijalna smrtnost

Od svih smrtnih ishoda, u 19/76 (25,0%) slučajeva radilo se o nekardijalnoj smrti.

U Tablici 20 prikazana je učestalost nekardijalne smrti tijekom praćenja.

Tablica 20. Nekardijalna smrt.

	n	(%)
ne	220	(92,1)
da	19	(7,9)
ukupno	239	(100,0)

U tablici 21 prikazana je učestalost nekardijalne smrti prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 21. Nekardijalna smrt prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)
nekardijalna smrt	ne	92 (98,9)	128 (87,7)
	da	1 (1,1)	18 (12,3)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Nekardijalna smrt bila je statistički značajno češća (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$) u pacijenata sa stresnom hiperglikemijom 18/146 (12,3%), nego u onih bez stresne hiperglikemije 1/93 (1,1%).

U tablici 22 prikaza je učestalost nekardijalne smrti prema dijagnozi šećerne bolesti.

Tablica 22. Nekardijalna smrt prema dijagnozi šećerne bolesti

		bez šećerne bolesti	šećerna bolest
		n (%)	n (%)
nekardijalna smrt	ne	150 (93,2)	70 (89,7)
	da	11 (6,8)	8 (10,3)
	ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti nekardijalne smrtni između promatranih skupina (Fisherov egzakti test, $p = 0,446$).

U tablici 23 prikazana je učestalost nekardijalne smrti prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

Tablica 23. Nekardijalna smrt prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije n (%)	stresna hiperglikemija n (%)	bez stresne hiperglikemije n (%)	stresna hiperglikemija n (%)
ne	87 (98,9)	63 (86,3)	5 (100,0)	65 (89,0)
da	1 (1,1)	10 (13,7)	0 (0)	8 (11,0)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i učestalosti nekardijalne smrti ustanovljena je kod bolesnika bez šećerne bolesti (Fisherov egzakti test, $p = 0,017$). Kod bolesnika sa šećernom bolešću, statistički značajna povezanost nije ustanovljena (Fisherov egzakti test, $p = 0,573$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,802$)

4.3.4. Pojavost nefatalnih reinfarkta tijekom praćenja

U Tablici 24 prikazan je broj bolesnika s nefatalnim reinfarktom miokarda tijekom praćenja.

Tablica 24. Broj bolesnika s nefatalnim reinfarktom

	n (%)
ne	216 (91,4)
da	23 (8,6)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 25 prikazan je broj bolesnika s nefatalnim reinfarktom prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 25. Broj bolesnika s nefatalnim reinfarktom prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)
Reinfarkt	ne	86 (92,5)	130 (89,0)
	da	7 (7,5)	16 (11,0)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Razlika u broju bolesnika s nefatalnim reinfarktom između bolesnika sa i bez stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,501$).

U tablici 26 prikazana je učestalost nefatalnih reinfarkta prema dijagnozi šećerne bolesti.

Tablica 26. Učestalost nefatalnih reinfarkta prema dijagnozi šećerne bolesti

		bez šećerne bolesti	sa šećernom bolešću
		n (%)	n (%)
Reinfarkt	ne	150 (93,2)	61 (83,6)
	da	11 (6,8)	12 (16,4)
	ukupno	161 (100,0)	73 (100,0)

Razlika u incidenciji nefatalnih reinfarkta između bolesnika sa i bez šećerne bolesti bila je statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,032$).

U tablici 27 prikazana je učestalost nefatalnih reinfarkta prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice.

Tablica 27. Učestalost nefatalnih reinfarkta prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu pri otpustu iz bolnice

		prisustvo šećerne bolesti			
		ne		da	
		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne		82 (93,2)	68 (93,1)	4 (80,0)	62 (84,9)
da		6 (6,8)	5 (6,9)	1 (20,0)	11 (15,0)
ukupno		88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Nije uočena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i učestalosti nefatalnih reinfarkta ni u bolesnika s dijabetesom (Fisherov egzaktni test, $p = 0,622$), niti u bolesnika bez dijabetesa (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,184$).

4.3.4 Elektivna ugradnja potpornice tijekom praćenja bolesnika

U Tablici 28 prikazana je učestalost elektivne ugradnje potpornice tijekom praćenja bolesnika.

Tablica 28. Učestalost elektivne ugradnje potpornice

	n (%)
ne	196 (82,8)
da	43 (18,0)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 29 prikazana je učestalost elektivne ugradnje potpornice prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 29. Učestalost ugradnje elektivne potpornice prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije	sa stresnom hiperglikemijom
		n (%)	n (%)
stent	ne	78 (83,9)	118 (73,3)
	da	15 (16,1)	28 (26,7)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Razlika u potrebi za elektivnom ugradnjom potpornice između bolesnika sa i bez stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,607$).

U tablici 30 prikazana je učestalost elektivne ugradnje potpornice prema dijagnozi šećerne bolesti

Tablica 30. Učestalost elektivne ugradnje potpornice prema dijagnozi šećerne bolesti

		bez šećerne bolesti	sa šećernom bolešću
		n (%)	n (%)
stent	ne	132 (82,0)	64 (82,1)
	da	29 (18,0)	14 (17,9)
	ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Razlika u učestalosti elektivne ugradnje potpornice između bolesnika sa i bez šećerne bolesti nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

U tablici 31 prikazana je učestalost elektivne ugradnje potpornica prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu.

Tablica 31. Učestalost elektivne ugradnje potpornica prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

		prisustvo šećerne bolesti			
		ne		da	
		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne		74 (84,1)	58 (79,5)	4 (80,0)	60 (82,2)
da		14 (15,9)	15 (20,5)	1 (20,0)	13 (17,8)
ukupno		88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Nije uočena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i elektivne ugradnje potpornica u bolesnika s dijabetesom (Fisherov egzaktni test, $p = 0,180$), niti u bolesnika bez dijabetesa (Fisherov egzaktni test, $p = 0,493$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,834$).

4.3.5 Učestalost kardiokirurškog liječenja

U Tablici 32 prikazana je učestalost kardiokirurškog liječenja (ugradnja srčanih premosnica, transplantacija srca) tijekom praćenja bolesnika.

Tablica 32. Učestalost kardiokirurškog liječenja

	n (%)
ne	228 (95,4)
da	11 (4,6)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 33 prikazana je učestalost kardiokirurškog liječenja prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 33. Učestalost kardiokirurškog liječenja prema stresnoj hiperglikemiji

	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)
Kardiokirurško ne	90 (96,8)	138 (94,5)
liječenje da	3 (3,2)	8 (5,5)
ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Učestalost kardiokirurškog liječenja nije bila statistički značajno različita među bolesnicima sa i bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,535$).

U tablici 34 prikaza je učestalost kardiokirurškog liječenja prema dijagnozi šećerne bolesti.

Tablica 34. Kardiokirurško liječenje prema dijagnozi šećerne bolesti

	bez šećerne bolesti		šećerna bolest
	n (%)		n (%)
Kardiokirurško ne	155 (96,3)		73 (93,6)
liječenje da	6 (3,8)		5 (6,4)
ukupno	161 (100,0)		78 (100,0)

Učestalost kardiokirurškog liječenja tijekom praćenja nije bila statistički značajno različita među bolesnicima sa i bez šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,345$).

U tablici 35 prikazana je učestalost kardiokirurškog liječenja prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice.

Tablica 35. Učestalost kardiokirurškog liječenja prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne	85 (96,6)	70 (95,8)	5 (100,0)	68 (93,1)
da	3 (3,4)	3 (4,2)	0 (0)	5 (7,9)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Nije uočena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i učestalosti kardiokirurškog liječenja u bolesnika s dijabetesom (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$), niti u bolesnika bez dijabetesa (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,719$).

4.3.6 Prevalencija kardijalne dekompenzacije (Killip > 1) tijekom praćenja

U Tablici 36 prikazana je učestalost kardijalne dekompenzacije tijekom praćenja.

Tablica 36. Pojava kardijalne dekompenzacije (Killip > 1) tijekom praćenja

	n	(%)
ne	169	(70,7)
da	70	(29,3)
ukupno	239	(100,0)

U tablici 37 prikazana je učestalost kardijalne dekompenzacije prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 37. Učestalost kardijalne dekompenzacije tijekom praćenja prema stresnoj hiperglikemiji

	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)
ne	84 (90,3)	78 (53,4)
da	9 (9,7)	68 (46,6)
ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Učestalost kardijalne dekompenzacije nakon četiri godine praćenja bila je statistički značajno veća (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom 59/126 (46,8%), nego u skupini bolesnika bez stresne hiperglikemije 11/102 (9,7%).

U tablici 38 prikazana je učestalost kardijalne dekompenzacije prema dijagnozi dijabetesa

Tablica 38. Učestalost kardijalne dekompenzacije nakon četiri godine prema dijagnozi šećerne bolesti

	bez šećerne bolesti	šećerna bolest
	n (%)	n (%)
ne	119 (73,9)	43 (55,1)
da	42 (26,1)	35 (44,9)
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Prevalencija kardijalne dekompenzacije nakon četiri godine bila je statistički značajno veća (Fisherov egzaktni test, $p = 0,005$) u bolesnika sa šećernom bolešću 43/78 (44,9%) nego u onih bez šećerne bolesti 119/161 (26,7%).

U tablici 39 prikazana je učestalost kardijalne dekompenzacije prema stresnoj hiperglikemiji i šećernoj bolesti.

Tablica 39. Kardijalna dekompenzacija nakon praćenja prema stresnoj hiperglikemiji i šećernoj bolesti

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne	80 (91,1)	39 (53,4)	4 (80,0)	39 (53,4)
da	8 (8,9)	34 (46,6)	1 (20,0)	34 (46,6)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i prevalencije kardijalne dekompenzacije nakon četiri godine uočena je u bolesnika bez dijabetesa prilikom otpusta iz bolnice (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$). U bolesnika s dijabetesom nije uočena statistički značajna povezanost (Fisherov egzaktni test, $p = 0,372$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

4.3.7 Učestalost TIA/ICV tijekom praćenja

U Tablici 40 prikazana je učestalost TIA/ICV tijekom praćenja.

Tablica 40. Učestalost TIA/ICV tijekom praćenja

	n (%)
ne	220 (92,1)
da	19 (7,9)
ukupno	239 (100,0)

U tablici 41 prikazana je učestalost TIA/ICV prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 41. Učestalost TIA/ICV tijekom praćenja prema stresnoj hiperglikemiji

	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)
ne	92 (98,9)	128 (87,7)
da	1 (1,1)	18 (12,3)
ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Incidencija TIA/ICV bila je statistički značajno (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$) veća u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom 18/146 (12,3%) nego u onih bez stresne hiperglikemije 1/93 (1,1%).

U tablici 42 prikaza je učestalost TIA/ICV prema dijagnozi šećerne bolesti.

Tablica 42. Učestalost TIA/ICV tijekom praćenja prema prisustvu šećerne bolesti

	bez šećerne bolesti	šećerna bolest
	n (%)	n (%)
ne	153 (95,0)	65 (83,3)
da	8 (5,0)	13 (16,7)
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Učestalost TIA/ICV bila je statistički značajno (Fisherov egzaktni test, $p = 0,006$) veća u bolesnika sa šećernom bolešću 13/78 (16,7%) nego u skupini bolesnika bez šećerne bolesti 8/161 (5,0%).

U tablici 43 prikazana je učestalost TIA/ICV prema stresnoj hiperglikemiji i šećernoj bolesti.

Tablica 43. Učestalost TIA/ICV tijekom praćenja prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne	87 (98,9)	66 (90,4)	5 (100,0)	60 (82,2)
da	1 (1,1)	7 (9,6)	0 (0)	13 (18,8)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Uočena je statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i TIA/ICV u bolesnika bez dijabetesa (Fisherov egzaktni test, $p = 0,024$), dok u bolesnika s dijabetesom povezanost nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,583$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,228$).

4.3.8 Netraumatska amputacija donjih ekstremiteta

U Tablici 44 prikazana je učestalost netraumatske amputacije donjih ekstremiteta tijekom praćenja.

Tablica 44. Učestalost netraumatske amputacije donjih ekstremiteta

	n	(%)
ne	237	(99,2)
da	2	(0,8)
ukupno	239	(100,0)

U tablici 45 prikazana je učestalost netraumatske amputacije donjih ekstremiteta prema pojavnosti stresne hiperglikemije.

Tablica 45. Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta prema stresnoj hiperglikemiji

	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)
ne	93 (100,0)	144 (98,6)
da	0 (0,0)	2 (2,4)
ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta nije bila statistički značajno različita među bolesnicima sa i bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,523$).

U tablici 46 prikaza je učestalost netraumatske amputacije donjih ekstremiteta prema dijagnozi dijabetesa.

Tablica 46. Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta prema dijagnozi šećerne bolesti

	bez šećerne bolesti	šećerna bolest
	n (%)	n (%)
ne	160 (99,4)	77 (98,7)
da	1 (0,6)	1 (1,3)
ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta nije bila statistički značajno različita među bolesnicima sa i bez šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,545$).

U tablici 47 prikazana je učestalost netraumatske amputacije donjeg ekstremiteta prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu.

Tablica 47. Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu prilikom otpusta iz bolnice

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ne	88 (100,0)	72 (98,6)	5 (100,0)	72 (98,6)
da	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Nije uočena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i netraumatske amputacije ekstremiteta u bolesnika s dijabetesom prilikom otpusta iz bolnice (Fisherov

egzaktni test, $p > 0,999$), niti u bolesnika bez dijabetesa pri otpustu iz bolnice (Fisherov egzaktni test, $p > 0,453$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

4.3.9 Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja

U Tablici 48 prikazana je ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja tijekom praćenja.

Tablica 48. Ukupna pojavnost svih većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE)

	n	(%)
ne	83	(34,7)
da	166	(66,3)
ukupno	239	(100,0)

U tablici 49 prikazana je ukupna pojavnost svih većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja prema stresnoj hiperglikemije.

Tablica 49. Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE) prema stresnoj hiperglikemiji

		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)
ukupni MACCE	ne	53 (57,0)	30 (20,5)
	da	40 (43,0)	126 (79,5)

		bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
		n (%)	n (%)
ukupni MACCE	ne	53 (57,0)	30 (20,5)
	da	40 (43,0)	126 (79,5)
	ukupno	93 (100,0)	146 (100,0)

Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja bila je statistički značajno (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$) veća u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom 53/93 (57,0%), nego u skupini bolesnika bez stresne hiperglikemije 30/146 (20,5,%).

U tablici 50 prikazana je ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE) prema dijagnozi dijabetesa.

Tablica 50. Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja prema prisustvu šećerne bolesti

		bez šećerne bolesti	šećerna bolest
		n (%)	n (%)
ukupni MACCE	ne	69 (42,9)	14 (17,9)
	da	92 (57,1)	64 (82,1)
	ukupno	161 (100,0)	78 (100,0)

Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja bila je statistički značajno (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$) veća u bolesnika sa šećernom bolešću 64/78 (82,1%) nego u onih bez šećerne bolesti 92/161 (57,1%).

U tablici 51 prikazan je ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE) prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu.

Tablica 51. Ukupna pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja prema stresnoj hiperglikemiji i dijabetesu

	prisustvo šećerne bolesti			
	ne		da	
	bez stresne hiperglikemije n (%)	stresna hiperglikemija n (%)	bez stresne hiperglikemije n (%)	stresna hiperglikemija n (%)
ne	51 (58,0)	18 (24,7)	2 (40,0)	12 (16,4)
da	37 (42,0)	55 (75,3)	3 (60,0)	61 (83,6)
ukupno	88 (100,0)	73 (100,0)	5 (100,0)	73 (100,0)

Statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije i ukupne pojavnosti većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja uočena je u skupini bolesnika bez šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$), dok u bolesnika sa šećernom bolešću ona nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,209$).

Statistički je razlika između grupa sa stresnom hiperglikemijom bez šećerne bolesti i grupe bolesnika sa šećernom bolešću bez značajnosti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,305$).

4.4. Analiza incidencije novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja

U tablici 52 prikazana je učestalost stresne hiperglikemije kod nedijabetičkih bolesnika i incidencije novonastale šećerne bolesti

Tablica 52. Incidencija novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja nakon otpusta iz bolnice prema stresnoj hiperglikemiji u vrijeme infarkta kod bolesnika s nedijagnosticiranom šećernom bolešću u trenutku otpusta iz bolnice nakon infarkta.

	bez stresne hiperglikemije	stresna hiperglikemija
	n (%)	n (%)
bez nastanka dijabetesa	73 (94,8)	51 (79,7)
nastanak dijabetesa	4 (5,1)	13 (20,3)
ukupno	77 (100,0)	64 (100,0)

Uočena je statistički značajna povezanost incidencije novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja nakon otpusta iz bolnice sa stresnom hiperglikemijom u nedijabetičkih bolesnika (Fisherov egzaktni test, $p = 0,008$).

U tablici 53 prikazana je učestalost novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja nakon otpusta iz bolnice prema stresnoj hiperglikemiji u vrijeme infarkta, te prema indeksu tjelesne mase u vrijeme infarkta.

Tablica 53. Učestalost novonastale šećerne bolesti tijekom praćenja nakon otpusta iz bolnice prema stresnoj hiperglikemiji u vrijeme infarkta te prema indeksu tjelesne mase u vrijeme infarkta

	stresna hiperglikemija (stresni GUP ≥ 7.8 mmol/L)					
	bez stresne hiperglikemije			stresna hiperglikemija		
	ITM (kg/m^2) kod infarkta			ITM (kg/m^2) kod infarkta		
	normalan (do 24,99)	povišen (25,00-29,99)	pretili (30,00+)	normalan (do 24,99)	povišen (25,00-29,99)	pretili (30,00+)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
bez nastanka dijabetesa	20 (100,0)	41 (93,2)	12 (92,3)	15 (93,8)	22 (75,9)	12 (70,6)
nastanak dijabetesa	0 (0)	3 (6,8)	1 (7,7)	1 (6,3)	7 (24,1)	5 (29,4)
ukupno	20 (100,0)	44 (100,0)	13 (100,0)	16 (100,0)	29 (100,0)	17 (100,0)

Incidencija novonastale šećerne bolesti tijekom četverogodišnjeg praćenja prema stresnoj hiperglikemiji u vrijeme infarkta, te prema indeksu tjelesne mase u vrijeme infarkta u nedijabetičara bez stresne hiperglikemije nije bila statistički značajna (Sommers' $d = 0,07$; $p = 0,212$).

U nedijabetičara sa stresnom hiperglikemijom incidencija novodijagnosticiranog dijabetesa bila je statistički značajna (Sommers' $d = 0,22$; $p = 0,046$).

Na temelju ovog istraživanja se uz pouzdanost od 95,4% može ustvrditi kako je kasniji razvoj dijabetesa, u bolesnika kojima dijabetes u vrijeme infarkta nije bio dijagnosticiran, a koji su imali stresnu hiperglikemiju, raste s porastom indeksa tjelesne mase u vrijeme infarkta.

4.5 Regresijska analiza (analiza preživljenja i analiza povezanosti) većih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja i novonastale šećerne bolesti

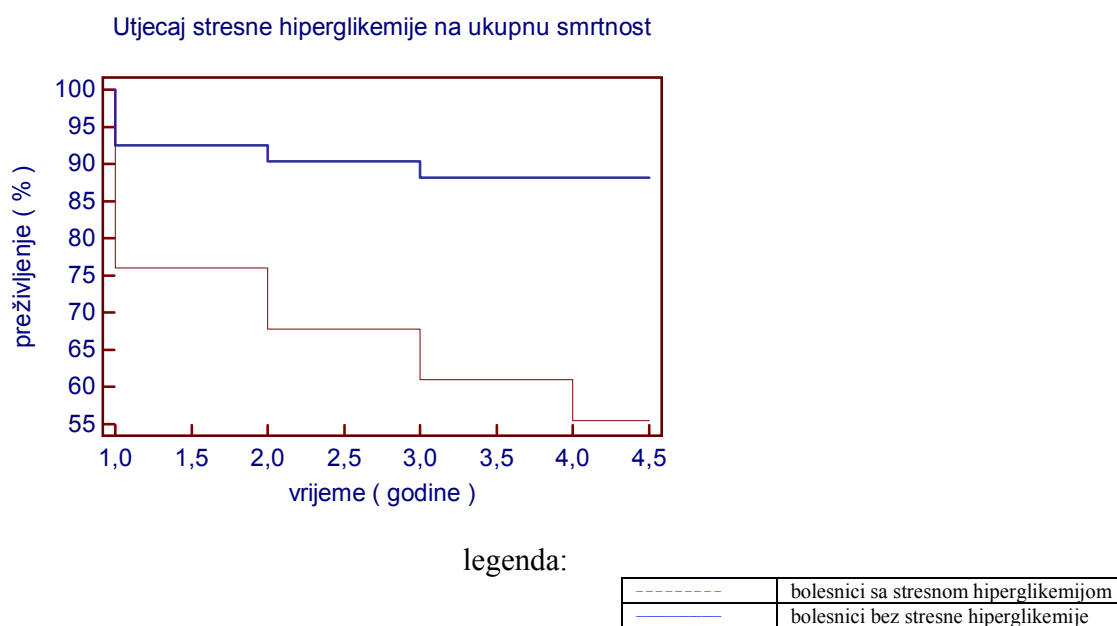
Analiza preživljenja (engl. “survival analysis”) učinjena je Coxovom logističkom regresijom. Ona je upotrebljena za utvrđivanje pojavnosti ishoda kod kojih je ranijom analizom utvrđena statistička značajnost. Obzirom na razlike među pojedinim skupinama ispitanika po prisustvu šećerne bolesti, životnoj dobi, te provedenosti primarne PCI u akutnoj fazi infarkta miokarda, ovi su parametri uzeti u obzir prilikom analize rezultata.

4.5.1 Utjecaj stresne hiperglikemije na ukupnu smrtnost

Ukupna smrtnost je u Fisherovom egzaktnom testu značajno korelirala sa stresnom hiperglikemijom.

Na slici 1 je prikazana analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Slika 1. analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije



U tablici 54 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na ukupnu smrtnost

Tablica 54. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju smrtnih ishoda svih uzroka

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,057929	0,018156	3,190706	1,059640	10,18061	0,002
model 2	0,036617	0,020750	1,76470	1,037296	3,11417	0,077

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 - utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na prisustvo šećerne bolesti i životnu dob i provedenu primarnu PCI

Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na ukupnu smrtnost ($p = 0,002$).

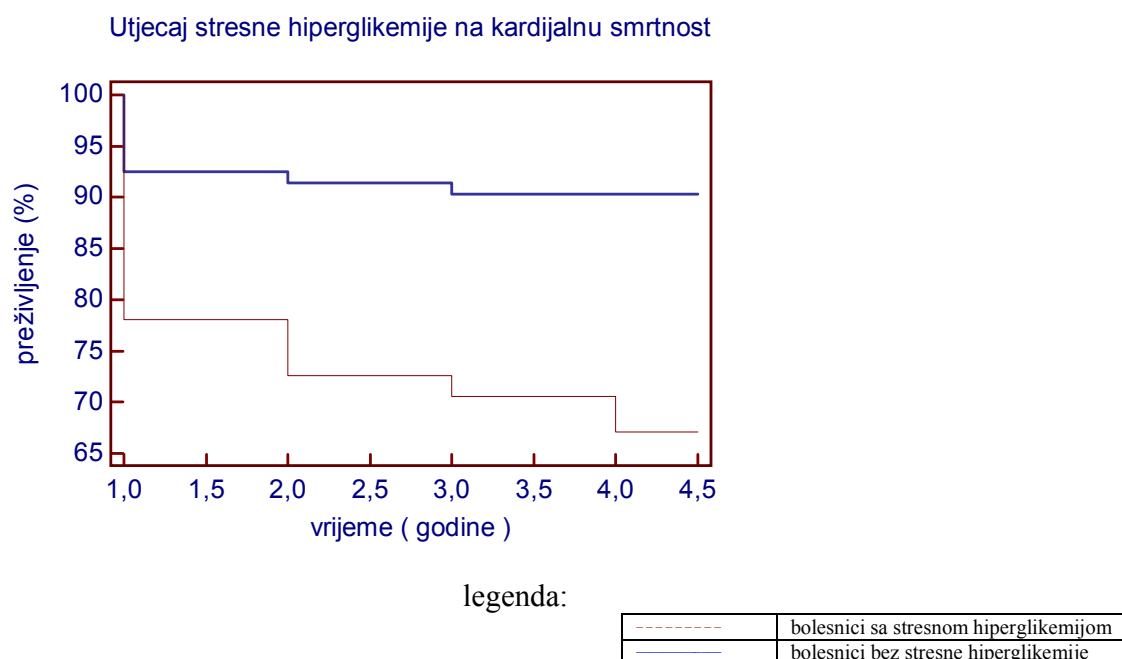
Kada bi se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaje ostalih čimbenika koji su se razlikovali značajno među pojedinim grupama bolesnika (prisustvo šećerne bolesti, životna dob, te provedena primarnu PCI) statistička je značajnost bila rubna ($p = 0,077$).

4.5.2 Utjecaj stresne hiperglikemije na kardijalnu smrtnost

Kardijalna smrtnost je u Fisherovom egzaktnom testu značajno korelirala sa stresnom hiperglikemijom.

Na slici 2 je prikazana analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Slika 2. Analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije



U tablici 55 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na kardijalnu smrtnost

Tablica 55. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju kardijalne smrti

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,074318	0,019017	3,907865	1,077149	15,27141	< 0,001
model 2	0,061107	0,022928	2,665138	1,063013	7,10296	0,008

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 - utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na životnu dob, prisustvo šećerne bolesti i provedenu primarnu PCI u akutnoj fazi infarkta miokarda

Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na kardijalnu smrtnost ($p > 0,001$).

Kada bi se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaje ostalih čimbenika koji su se razlikovali značajno među pojedinim grupama bolesnika (prisustvo šećerne bolesti, životna dob, te provedena primarnu PCI) razlika je bila statistički značajna ($p = 0,008$).

4.5.3 Utjecaj stresne hiperglikemije na nekardijalnu smrtnost

Nekardijalna smrtnost je u Fisherovom egzaktnom testu značajno korelirala sa stresnom hiperglikemijom u grupi bolesnika bez šećerne bolesti.

U analizi preživljenja, odnosno Coxovoj regresijskoj analizi nije nađena statistički značajna povezanost.

U tablici 56 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na nekardijalnu smrtnost

Tablica 56. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju nekardijalne smrti

Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju nekardijalne smrti

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	-0,030857	0,048635	-0,634465	0,969614	0,402546	0,525

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije

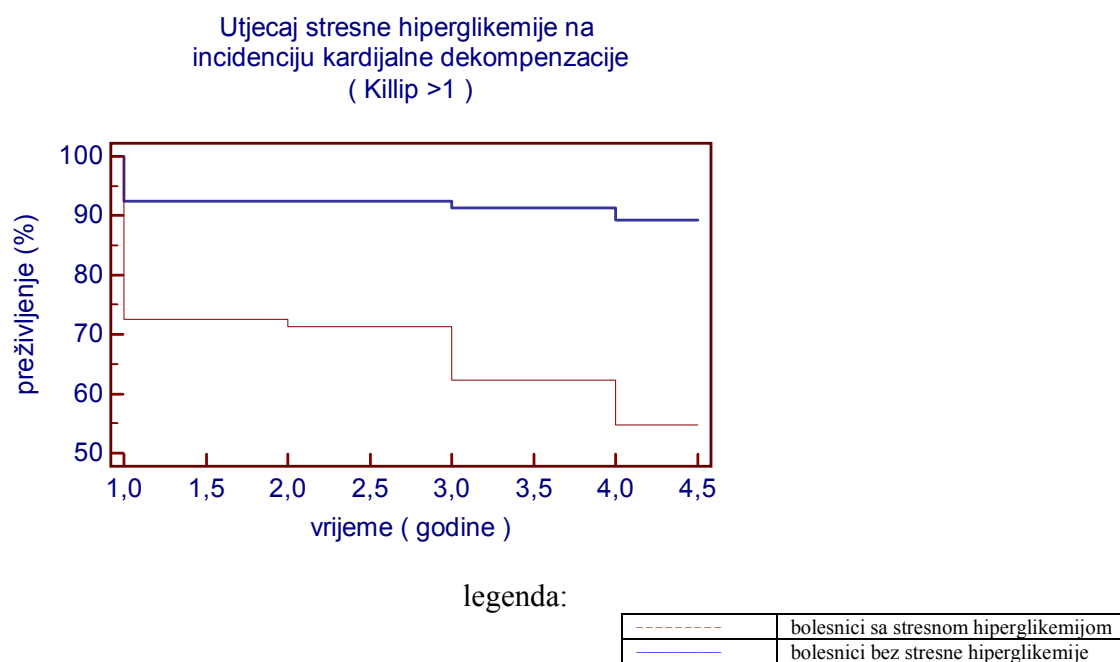
Ranijim analizama udruženosti (Fisherov egzaktni test) nije nađeno statistički značajnosti u analizama povezanosti stresne hiperglikemije i incidencije nefatalnog reinfarkta, ugradnje stenta, te učinjenog kardiokirurškog liječenja.

4.5.4 Utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju kardijalne dekompenzacije (Killip > 1)

Fisherovim egzaktnim testom je nađena statistički značajna korelacija između incidencije kardijalne dekompenzacije i stresne hiperglikemije.

Na slici 3 je prikazana analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Slika 3. Analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije



U tablici 57 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju kardijalne dekompenzacije (Killip > 1)

Tablica 57. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju kardijalne dekompenzacije (Killip > 1)

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,067318	0,014628	4,601892	1,069636	21,17741	< 0,001
model 2	0,062668	0,018020	3,47775	1,064673	12,09471	< 0,001

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 - utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na životnu dob, prisustvo šećerne bolesti i provedenu primarnu PCI

Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na incidenciju kardijalne dekompenzaciju ($p > 0,001$).

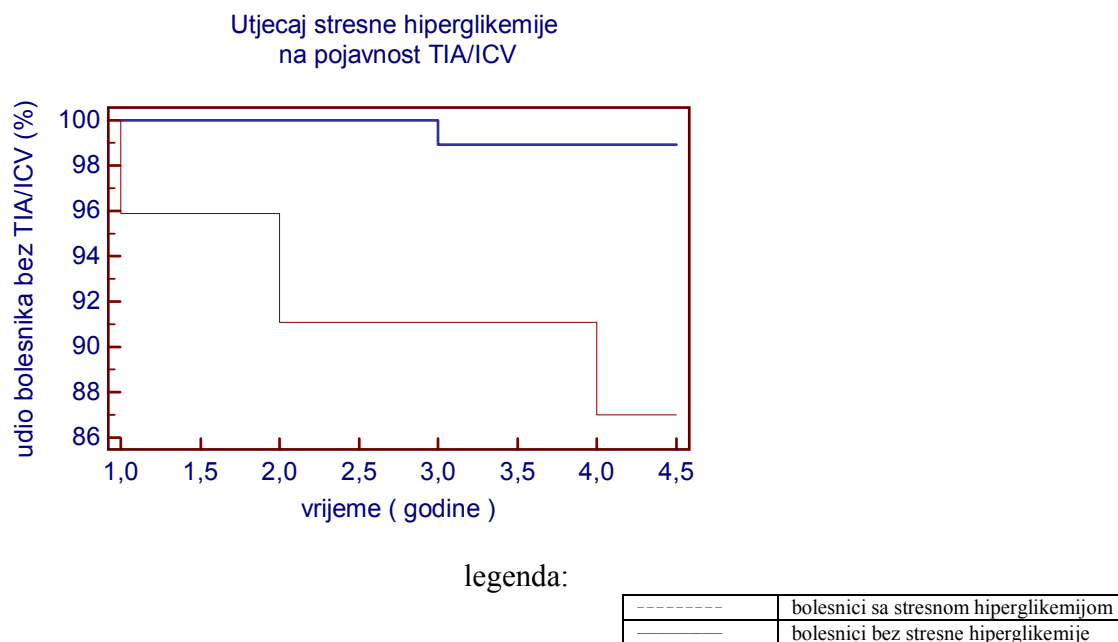
Kada bi se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaje ostalih čimbenika koji su se razlikovali značajno među pojedinim grupama bolesnika (prisustvo šećerne bolesti, životna dob, te provedena primarnu PCI) razlika je bila statistički značajna ($p > 0,001$).

4.5.5 Utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju TIA/ ICV

Fisherovim egzaktnim testom je nađena statistički značajna korelacija između incidencije TIA/ICV i stresne hiperglikemije.

Na slici 4 je prikazana analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Slika 4. Analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije



U tablici 58 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju TIA/ ICV

Tablica 58. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju TIA/ICV

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,067318	0,014628	4,601892	1,069636	21,17741	< 0,001
model 2	0,122071	0,047379	2,576476	1,129835	6,638228	0,001

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 – utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na životnu dob, prisustvo šećerne bolesti i provedenu primarnu PCI

Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na incidenciju TIA/ ICV ($p > 0,001$).

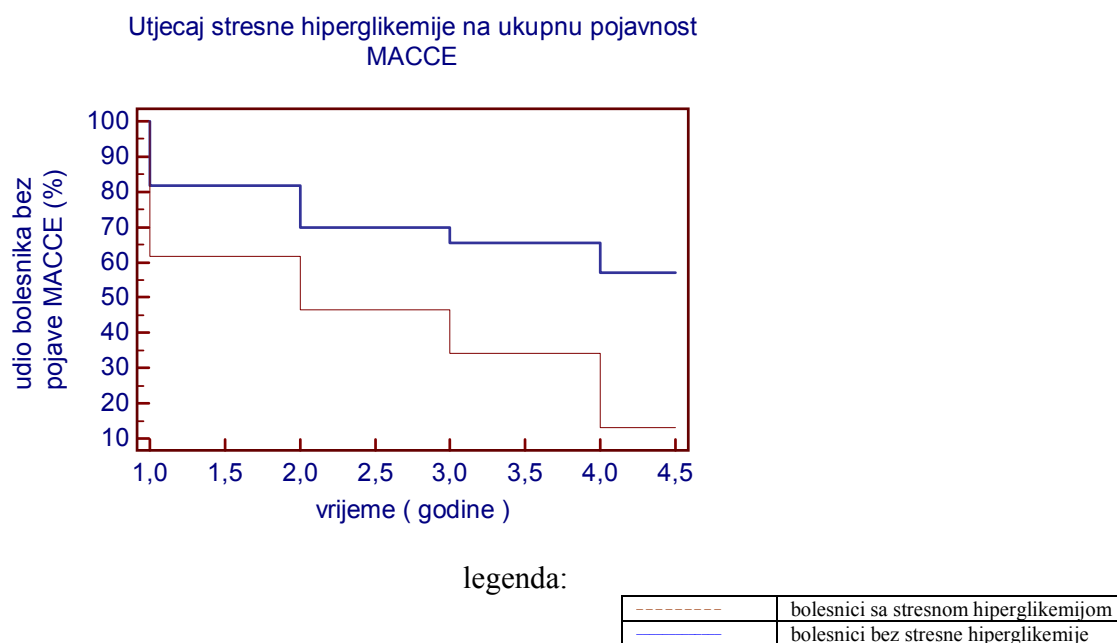
Kada bi se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaje ostalih čimbenika koji su se razlikovali značajno među pojedinim grupama bolesnika (prisustvo šećerne bolesti, životna dob, te provedena primarnu PCI) razlika je bila statistički značajna ($p > 0,001$).

4.5.6 Utjecaj stresne hiperglikemije na ukupnu incidenciju neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja

Fisherovim egzaktnim testom je nađena statistički značajna korelacija između ukupne incidencije neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije.

Na slici 5 je prikazana analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Slika 5. Analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije



U tablici 59 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na ukupnu incidenciju neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja.

Tablica 59. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na ukupnu incidenciju neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja.

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,052691	0,011886	4,433085	1,054104	19,65225	< 0,001
model 2	0,031266	0,014889	2,09990	1,031760	4,409573	0,036

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 – utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na životnu dob, prisustvo šećerne bolesti i provedenu primarnu PCI

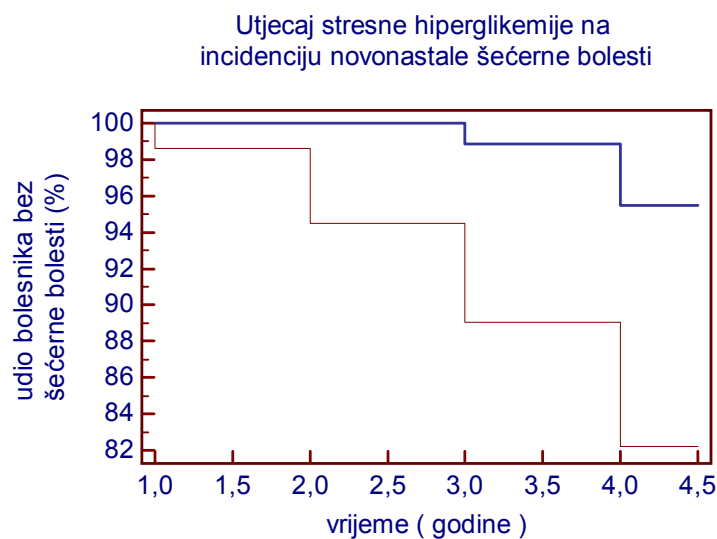
Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na ukupnu incidenciju neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja ($p > 0,001$).

Kada bi se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaje ostalih čimbenika koji su se razlikovali značajno među pojedinim grupama bolesnika (prisustvo šećerne bolesti, životna dob, te provedena primarnu PCI) razlika je bila statistički značajna ($p = 0,036$).

4.5.7 Utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju novonastale šećerne bolesti

Fisherovim egzaktnim testom je nađena statistički značajna korelacija između prisustva stresne hiperglikemije i incidencije novonastale šećerne bolesti kod nedijabetičara.

Na slici 6. prikazana je analiza preživljenja bolesnika obzirom na prisustvo šećerne bolesti



legenda:

-----	bolesnici sa stresnom hiperglikemijom
—————	bolesnici bez stresne hiperglikemije

U tablici 60 je prikazan utjecaj stresne hiperglikemije na incidenciju novonastale šećerne bolesti u nedijabetičkih bolesnika.

Tablica 60. Coxova regresijska analiza utjecaja stresne hiperglikemije na incidenciju novonastale šećerne bolesti kod nedijabetičkih bolesnika.

	β	standardna greška	t	β eksponent	Wald	p
model 1	0,113300	0,025755	4,399143	1,119968	19,35246	0,000011
model 2	0,110544	0,026236	4,213367	1,116885	17,75246	0,000025

model 1 – ukupni utjecaj stresne hiperglikemije, model 2 – utjecaj stresne hiperglikemije, obzirom na životnu dob

Sama stresna hiperglikemija je značajno utjecala na incidenciju novonastale šećerne bolesti ($p > 0,001$).

Kada se utjecaj stresne hiperglikemije korigirao za utjecaj životne dobi (koja se značajno razlikovala među grupama bolesnika sa i bez stresne hiperglikemije) razika je i dalje statistički značajna ($p > 0,001$).

5. RASPRAVA

Od ranije je poznato da je šećerna bolest jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze, koronarne bolesti i infarkta miokarda. Mehanizmi kojima se pokušava objasniti nepovoljan utjecaj šećerne bolesti na krvožilje su mnogostruki, obuhvaćaju glukotoksičnost i lipotoksičnost, te oksidativni stres.^{50, 72, 75}

Dijabetički bolesnici češće nemaju tipičnu kliničku sliku akutnog infarkta miokarda zbog prisutne neuropatije i u prosjeku se kasnije jave u zdravstvenu ustanovu koja raspolaže naprednim terapijskim mogućnostima, ili pak nemaju specifične elektrokardiografske promjene za akutni STEMI zbog kasnog dolaska, češće imaju difuznu koronarnu bolest, te je infarkt uzrokovan okluzijom distalne manje krvne žile, što ne dovodi do razvoja elevacije spojnice i novonastalog bloka provođenja kroz lijevu granu u elektrokardiogramu.¹¹¹

Zbog navedenog će dijabetički bolesnici kod akutnog infarkta miokarda rjeđe biti liječeni primjenom neke od revaskularizacijskih metoda, što dodatno pogoršava prognozu.

Daleko rjeđe je istražen utjecaj predijabetičkih poremećaja metabolizma glukoze, poput intolerancije glukoze i povišene razine glukoze na tašte, na prognozu akutnog infarkta miokarda.^{5, 27, 112}

Premda stresna hiperglikemija nije općeprihvaćena kao predijabetičko stanje, njen utjecaj na prognozu akutnog infarkta miokarda je nešto češće istraživani, zbog rutinskog mjerenja glukoze u plazmi.

Stresna hiperglikemija nastaje tijekom teških bolesti kao posljedica prolazno povećane inzulinske rezistencije zbog povećanog tonusa simpatičkog živčanog sustava, veće količine kontraregulatornih hormona u cirkulaciji, ubrzane lipolize, te povišene razine faktora upale, uz povećanu proizvodnju glukoze procesima glukoneogeneze i glikogenolize. Navedeni procesi se događaju kod svih bolesnika, no razina glikemije je individualna. Ona ovisi o težini osnovne bolesti, ali i o predispoziciji bolesnika. Ukoliko je od ranije prisutno oštećenje inzulinskog signalnog puta s posljedičnom inzulinskom rezistencijom, vjerojatnije je da će stresna hiperglikemija tijekom teških bolesti biti češće izražena.^{20, 25, 43, 48, 90}

Oko razine glikemije koja se smatra povišenom uslijed stresa nema jedinstvenog stajališta. U nekim istraživanjima je već vrijednost od 6,1 mmol/L smatrana stresnom

hiperglikemijom, u drugima su tek bolesnici s razinama glukoze u venskoj plazmi iznad 11,1 mmol/L (ili 10,0 mmol/l u venskoj krvi) uvršteni u skupinu sa stresnom hiperglikemijom. Zbog toga je u studijama gdje je kriterij za dijagnozu stresne hiperglikemije bio niže postavljen, skupina bolesnika s ustanovljenom stresnom hiperglikemijom bila značajno veća. U nekim istraživanjima su se jednostavno uspoređivali ishodi kod pojedinih skupina bolesnika vezano uz rang vrijednosti glikemije (pripadnost određenoj tercili). Po navodima meta-analize od 15 manjih istraživanja koja su istraživala povezanost razine glikemije kod prijema sa smrtnim ishodom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, bez obzira na postavljenu graničnu vrijednost glikemije, uvijek su bolesnici s višim vrijednostima glukoze u krvi imali lošiju prognozu.¹⁰

U ovom istraživanju je stresna hiperglikemija bila definirana razinom glukoze u plazmi prilikom prijema na bolničko liječenje od najmanje 7,8 mmol/L, jer je to inače razina glikemije koja se smatra povišenom u postprandijalnom stanju, odnosno u stanju nakon peroralnog opterećenja glukozom. S druge strane, prema američkim smjernicama, razina glukoze u plazmi od 7,8 mmol/l ili više zahtijeva već terapijsku intervenciju.⁸⁵

Većina radova koji su opisivali istraživanja vezana uz stresnu hiperglikemiju i infarkt miokarda ima dodatna značajna ograničenja poput nerazlikovanja grupa bolesnika sa šećernom bolešću i bez šećerne bolesti, te relativno kratak period praćenja (uglavnom se pojavnost većih neželjenih kardiovaskularnih događaja pratila tijekom akutne hospitalizacije, ili tijekom prvih 30, 180 ili godinu dana nakon infarkta, rijetko kada duže – do dvije godine).

Praćenjem od nekoliko godina jednostavnije se otkrivaju različiti poremećaji koji se inače sporije razvijaju poput razvoja šećerne bolesti.

Do sada je učinjeno nekoliko dijabetoloških longitudinalnih studija u kojima se dokazala progresija poremećaja glikemije od normalne tolerancije glukoze preko predijabetičkih stanja u diabetes.¹¹³⁻¹¹⁹ Međutim – najvjerojatnije zbog slabijih mogućnosti regrutacije i praćenja bolesnika, heterogenosti stanja koja mogu dovesti do stresne hiperglikemije i nedostatka adekvatne općeprihvaćene definicije stresne hiperglikemije vrlo rijetka su slična istraživanja koja bi sustavno pratila bolesnike sa stresnom hiperglikemijom.^{120, 121}

5. 1. Analiza čimbenika rizika i terapijskog pristupa obzirom na prisustvo šećerne bolesti.

Prema rezultatima prikazanim u tablicama 2 i 3 vidljivo je da je skupina bolesnika sa šećernom bolešću prema komorbiditetu bila bitno različita od bolesnika bez dokazane šećerne bolesti (bili su statistički značajnije pretili, s većom učestalošću arterijske hipertenzije i hiperlipidemije, ali i sa statistički značajno manjom učestalošću pušenja). Premda nije dokazana statistički značajna razlika, životna dob bolesnika sa šećernom bolešću bila je viša od bolesnika bez šećerne bolesti (Mann – Whitney test, $p = 0,059$).

Slični razlike u dobi, komorbiditetu i pušenju među grupama dijabetičara i nedijabetičara primijećene su i u drugim istraživanjima, poput metaanalize Donahoea i suradnika s 62 026 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom iz ukupno 11 nezavisnih TIMI studija.¹²²

Što se tiče istraživanja u koja su bili uključeni samo bolesnici s akutnim infarktom miokarda, gotovo potpuno iste epidemiološke karakteristike su nađene u istraživanju Franklinove skupine koja je analizirala podatke iz globalnog registra akutnih koronarnih zbivanja s ukupno 16 116 bolesnika.¹²³

U terapijskom pristupu je u dijabetičara s akutnim infarktom miokarda rjeđe primjenjivana primarna PCI, doduše tek s graničnom statističkom značajnošću (Fisherov egzaktni test, $p = 0,054$).

Kada su bolesnicima liječenih primarnom PCI pribrojeni i bolesnici liječeni fibrinolitičkom terapijom, razlika u primjeni reperfuzijskog postupka u akutnoj fazi infarkta nije bila značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,097$).

Kada se sagledaju druga istraživanja u svijetu, u ranijim studijama¹²⁴ su dijabetičari rjeđe bili liječeni revaskularizacijskim procedurama, no s napretkom u terapiji, većom dostupnošću primarne PCI i produženjem vremena za intervenciju s 8 na 12 sati ta se razlika postepeno gubila, tako da u nekim suvremenim istraživanjima dijabetičari nisu više bili značajno rjeđe liječeni nekom od reperfuzijskih metoda u akutnoj fazi infarkta.^{125, 126}

Pri tome su rezultati ovog istraživanja sukladni posljednjim svjetskim studijama.

5. 1. Analiza čimbenika rizika i terapijskog pristupa obzirom na prisustvo stresne hiperglikemije

Analizom čimbenika rizika kod nedijabetičkih bolesnika s prisutnom stresnom hiperglikemijom i bez nje, statistički značajna razlika nađena je u dobi – skupina bolesnika sa stresnom hiperglikemijom je bila statistički značajno više životne dobi od skupine nedijabetičkih bolesnika bez stresne hiperglikemije (Mann – Whitney U test, $p = 0,005$), što je uzeto u obzir u kasnijim analizama.

Statistički značajne razlike u drugim čimbenicima rizika (spol, prisustvo arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, te prevalencije pušenja) nije bilo u skupini bolesnika bez šećerne bolesti.

U skupini bolesnika sa šećernom bolešću sa i bez stresne hiperglikemije nisu nađene statistički značajne razlike u istraženim čimbenicima rizika, vjerojatno zbog malene skupine dijabetičara bez izražene stresne hiperglikemije.

Također nije bilo statistički značajne razlike u terapijskom pristupu u akutnoj fazi infarkta miokarda (učestalost primjene primarne PCI , učestalost primjene fibrinolize, te učestalost ugradnje potpornica tijekom iste hospitalizacije) između skupina sa i bez stresne hiperglikemije.

U svjetskoj literaturi se navodi da su bolesnici sa stresnom hiperglikemijom općenito stariji od bolesnika bez nje, neovisno o osnovnoj bolesti (podaci su jednoznačni i za sepsu i vaskularna zbivanja). Razine statističke značajnosti mogu pri tome varirati ovisno o veličini proučavane populacije.

Razlike u učestalosti drugih bolesti koje obuhvaća metabolički sindrom prema svjetskoj literaturi nisu bile statistički značajne među nedijabetičarima sa i bez stresne hiperglikemije. ^{13, 127}

5. 3. Analiza povezanosti stresne hiperglikemije i ishoda akutnog infarkta miokarda

5.3.1. Smrtni ishod

Nađena je statistički značajna veća učestalost smrtnog ishoda tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$), u skupini bolesnika sa šećernom bolešću (Fisherov egzaktni test, $p = 0,024$), te u skupini bolesnika bez šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,003$).

Smrtnost bolesnika bez obzira na prisutnost stresne hiperglikemije bila je veća u skupini dijabetičara (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$).

Obzirom na inicijalne razlike među skupinama, dodatno učinjenom regresijskom analizom razlučeni su odvojeni učinci životne dobi, te inicijalnog postupka kod bolesnika i stresne hiperglikemije na ukupnu smrtnost. Utjecaj stresne hiperglikemije sam po sebi je bio statistički značajan na razini od $p = 0,002$, no nakon korekcije on je bio statistički tek ruban ($p = 0,077$), što je vjerojatno vezano uz relativno mali uzorak, te značajan udio nekardiogenih smrtnih ishoda, među kojima su i oni vezani uz visoku životnu dob.

U svjetskoj literaturi se uglavnom navodi veća smrtnost dijabetičara nakon infarkta miokarda u odnosu na nedijabetičare.

U istraživanju GUSTO II b nađena je značajno veća smrtnost dijabetičara u odnosu na nedijabetičare, iako su tijekom akutnog infarkta liječeni primarnom PCI.¹²⁸

U nekim novijim istraživanjima, poput u istraživanju skupine oko Fujiware¹²⁹ nije bilo značajne razlike u ukupnoj smrtnosti dijabetičara i nedijabetičara nakon akutnog infarkta miokarda liječenih primarnom PCI nakon sedmogodišnjeg praćenja. Skupina oko Janion je ustanovila da dijabetičari liječeni reperfuzijskim metodama nemaju lošiju intrahospitalnu i šestomjesečnu smrtnost u odnosu na nedijabetičare. U ovom istraživanju je naglašeno da je veća smrtnost dijabetičara posljedica češćeg isključivo konzervativnog liječenja.¹³⁰

Casella i suradnici na istraživanju provedenom u 296 koronarnih jedinica u Italiji na uzorku od 1959 bolesnika hospitaliziranih tijekom 2 tjedna nisu uspjeli u multivarijantnoj analizi dokazati nezavisan utjecaj šećerne bolesti na intrahospitalnu smrtnost.¹²⁵

Potrebno je naglasiti da je osim napretka u terapiji, došlo i do promjene kriterija za dijagnozu šećerne bolesti, tako da dijagnozu šećerne bolesti imaju i bolesnici s nižom vrijednosti glukoze u plazmi nego ranije, što treba uzeti u obzir pri interpretaciji novijih istraživanja.⁸⁵

Što se tiče utjecaja stresne hiperglikemije na smrtnost, rezultati u svjetskoj literaturi su jednoznačni – intrahospitalni mortalitet, kao i mortalitet tijekom kraćeg praćenja je značajno je statistički značajno veći kod bolesnika sa stresnom hiperglikemijom, bez obzira na prisustvo šećerne bolesti i eventualni reperfuzijski postupak. Tako su Ishihara¹³¹ i Müdespracher¹³², nezavisno jedni o drugima na skupini bolesnika s akutnim infarktom našli da je intrahospitalni mortalitet značajno veći kod bolesnika sa stresnom hiperglikemijom, a slično je potvrdio Meisinger¹³³ praćenjem skupine nedijabetičkih bolesnika 28 dana nakon infarkta. Slično je zaključeno nakon analize podataka iz GRACE registra.¹³⁴

Neki radovi negiraju dugoročni utjecaj stresne hiperglikemije na ishode nakon infarkta miokarda, poput analize MONIKA/KORA registra gdje se zaključilo da je značajan utjecaj stresne hiperglikemije samo u jednomjesečnom praćenju bolesnika nakon infarkta, dok u trogodišnjem praćenju taj učinak nije bio značajan nakon što su se isključili utjecaji poput dobi, spola, te inicijalne terapije. Ipak, i u ovom istraživanju je potvrđen trend većeg broja neželjenih većih kardiovaskularnih ishoda nakon infarkta u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom.¹²⁷ Potrebno je napomenuti da su u skupinu bolesnika bez stresne hiperglikemije bili uključeni i bolesnici bez obzira na eventualnu hipoglikemiju, što je moglo utjecati na rezultate. Hipoglikemije naime mogu značajno pogoršati prognozu ovakvih bolesnika.¹³⁵

S druge strane, Lavi i suradnici¹³⁶ su tijekom jednogodišnjeg praćenja našli značajnu povezanost ukupne smrtnosti sa stresnom hiperglikemijom kod nedijabetičara.

Do sličnog su zaključka došli istraživači pod vodstvom de Muldera koji su pratili 1185 bolesnika, te zaključili da je stresna hiperglikemija bila nezavisni čimbenik smrtnog ishoda nakon infarkta miokarda i kod nedijabetičkih bolesnika i u preinvazivnoj eri, a ostala je i u invazivnoj eri liječenja akutnog infarkta.⁸⁸ Dirkali u svom radu tvrdi slično nakon

dvoipolgodisnjeg praćenja kod bolesnika koji predominantno nisu bili liječeni primarnom PCI.¹³⁷

5.3.2 Kardijalna smrt

Od ukupno 76 zabilježenih smrtnih ishoda, u 57 bolesnika se radilo o kardijalnoj smrti.

Nađena je statistički značajna veća učestalost smrtnog ishoda tijekom četverogodišnjeg praćenja kod bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

U skupini bolesnika bez šećerne bolesti nađena je statistički značajna veća smrtnost u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (Fisherov egzaktni test, $p = 0,034$), dok u bolesnika sa šećernom bolešću nije nađeno statistički značajne razlike u smrtnosti među grupama (Fisherov egzaktni test, $p = 0,065$), prvenstveno zbog male grupe dijabetičara bez stresne hiperglikemije.

Smrtnost bolesnika bez obzira na prisutnost stresne hiperglikemije bila je veća u skupini dijabetičara (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

Učinjenom regresijskom analizom nađen je statistički značajan stresne hiperglikemije na kardijalnu smrtnost ($p < 0,001$), a statistička se značajnost dokazana je i nakon korekcije za dob, te inicijalni postupak prilikom liječenja infarkta miokarda.

Podaci u svjetskoj literaturi su slični za ukupnu i kardijalnu smrtnost u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare nakon akutnog infarkta miokarda, ona je značajno veća, premda manji broj novijih istraživanja dovodi ovaj zaključak u pitanje.

Smrti u ranom periodu nakon akutnog infarkta miokarda po svom uzroku su predominantno bile kardijalnog uzroka, tako da se s manjim ogradama podaci o ukupnoj intrahospitalnoj smrtnosti mogu smatrati i podacima o ukupnoj intrahospitalnoj smrtnosti kardijalnog uzroka. Podaci o istraživanjima s dužim praćenjem su rijetki.

Foo i suradnici su analizirali smrtnu ishodu kardijalnog uzroka tijekom hospitalizacije kod akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pektoris, te dokazali povećanu smrtnost bolesnika sa stresnom hiperglikemijom, nezavisno o tome da li su imali šećernu bolest.¹¹

U jednogodišnjem praćenju bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda skupina oko Strandersa je našla statistički značajno veću kardijalnu smrtnost i kod dijabetičara, kao i kod skupine bolesnika sa stresnom hiperglikemijom, u odnosu na normoglikemične bolesnike. Pri tome je kardijalna smrtnost bila između skupina bolesnika s dijabetesom i bolesnika sa stresnom hiperglikemijom, ali bez šećerne bolesti bila bez značajne razlike. Pri tome je stresna hiperglikemija bila definirana kao razina glukoze u plazmi prilikom primitka viša od 11,1 mmol/L.¹³

Istraživanja s dužim praćenjem bolesnika ne razlikuju ukupnu smrtnost i smrtnost zbog kardijalnih uzroka, tako da nema radova u kojima se opisuje kardijalna smrtnost ovisno o stresnoj hiperglikemiji kroz duži vremeni period.

5.3.3 Nekardijalna smrt

Od ukupno 76 smrtnih ishoda zabilježenih tijekom četverogodišnjeg praćenja, 19 smrtnih ishoda je bilo nekardijalnog uzroka.

Nađena je statistički značajna veća učestalost smrtnog ishoda tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$). U skupini bolesnika bez šećerne bolesti nađena je statistički značajno veća nekardijalna smrtnost kod bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (Fisherov egzaktni test, $p = 0,017$), dok se u skupini dijabetičara statički značajna razlika nije uspjela ustanoviti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,573$) zbog malog udjela skupine dijabetičara bez stresne hiperglikemije, premda je i ovdje uočena razlika u apsolutnoj i relativnoj smrtnosti (dijabetičari sa stresnom hiperglikemijom su tijekom praćenja imali nekardijalnu smrtnost od 11 % ili kod 8 od 73 bolesnika, a u skupini dijabetičara bez stresne hiperglikemije nije bilo smrti zbog nekardijalnih razloga). U učinjenoj regresijskoj analizi nije se mogao dokazati nezavisan utjecaj stresne hiperglikemije na nekardijalnu smrtnost zbog velikog utjecaja dobi. Bolesnici sa stresnom hiperglikemijom su bili statistički značajno stariji od bolesnika koji su bili

normoglikemični, te je bilo i očekivano da će smrtnost u ovoj skupini bolesnika biti veća, bez nužne povezanosti s glikemijskim statusom.

5.3.4 Učestalost nefatalnih reinfarkta

Tijekom četverogodišnjeg praćenja, dokumentirano je 23 bolesnika koji su zadobili nefatalni reinfarkt miokarda .

Nije nađena statistički značajna veća učestalost nefatalnog infarkta miokarda tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,501$). Niti je u skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom nađena statistički značajno veća učestalost reinfarkta (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$), niti se statički značajna razlika uspjela ustanoviti u grupi dijabetičara sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na rupu dijabetičara bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,622$). Uzrok ovakvom rezultatu treba tražiti u malom broju bolesnika s dokumentiranim nefatalnim reinfarktom miokarda, ali i činjenici da je ukupan broj kardijalno uzrokovanih smrtnih ishoda bio značajno veći u skupini nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom.

Skupina dijabetičara je statistički značajno češće oboljevala od nefatalnog reinfarkta miokarda ($p = 0,032$), što može biti posljedica razlike u terapijskom pristupu u akutnoj fazi infarkta (dijabetičari češće imaju difuznu koronarnu bolesti, a rjeđe su bili liječeni primarnom PCI, doduše tek s graničnom značajnošću, bez statistički značajne razlike u učestalosti u kasnijoj ugradnji potpornica).

U radovima iz svjetske literature, Fujiwara sa suradnicima ¹²⁹, te Antoniucci sa suradnicima ¹³⁸ nisu pronašli statistički značajnu razliku u incidenciji reinfarkta tijekom praćenja od 6 mjeseci između skupina dijabetičara i nedijabetičara s opaskom da je se radilo o skupini bolesnika koji su liječeni primarnom PCI. Ukoliko su bolesnici liječeni bez primjene revaskularizacijskih metoda, pojavnost reinfarkta je bila veća u skupini dijabetičara.

Slično je pronašla skupina istraživača na čelu s Syedom ¹³⁹, gdje nakon godinu dana praćenja nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti reinfarkta miokarda između skupine dijabetičara i nedijabetičara liječenih primarnom PCI, premda je ukupna smrtnost bila značajno veća u skupini dijabetičara.

Što se tiče stresne hiperglikemije kod nedijabetičara, njen utjecaj na pojavnost reinfarkta u dužem vremenskom praćenju nije detaljnije opisivan u svjetskoj literaturi.

5.3.5 Učestalost elektivne ugradnje potpornica tijekom praćenja

Tijekom četverogodišnjeg praćenja, u 43 bolesnika je dokumentirana ugradnja stenta.

Nije nađena statistički značajna veća učestalost ugradnje stenta tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u akutnoj fazi infarkta miokarda u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,607$). Niti je u skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom nađena statistički značajno češća ugradnja stenta (Fisherov egzaktni test, $p = 0,493$), niti se statistički značajna razlika uspjela ustanoviti u grupi dijabetičara sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na grupu dijabetičara bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,180$).

Isto tako, nije nađeno statistički značajne razlike u ugradnji stenta u grupi dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

Skupina istraživača na čelu sa Syedom ¹³⁹ također nije našla statistički značajnu razliku u broju elektivnih ugradnji potpornica u jednogodišnjem praćenju dijabetičkih i nedijabetičkih bolesnika nakon infarkta miokarda liječenih primarnom PCI, no ukupna smrtnost je bila veća nakon godinu dana u skupini dijabetičara.

Učestalost elektivne ugradnje potpornica nakon akutnog infarkta miokarda kod bolesnika sa stresnom hiperglikemijom nije detaljnije istražena.

5.3.6 Učestalost kardiokirurškog liječenja

Tijekom četverogodišnjeg praćenja, 11 bolesnika je kardiokirurški liječeno (2 su bolesnika transplantirana, kod 9 bolesnika su ugrađene aortokoronarne prenosnice).

Nije nađena statistički značajna veća učestalost kardiokirurškog liječenja tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,535$). Niti je u skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom nađena statistički značajno veća učestalost kardiokirurškog liječenja (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$), niti se statistički značajna razlika uspjela ustanoviti u grupi dijabetičara sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na grupu dijabetičara bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

Razlika u učestalosti kardiokirurškog liječenja između skupine dijabetičara i nedijabetičara isto nije bila statistički značajna ($p = 0,345$).

Međutim, udio bolesnika sa stresnom hiperglikemijom liječenih ugradnjom prenosnica bio je veći od udjela bolesnika bez stresne hiperglikemije.

Prema svjetskoj literaturi, mnogo je veći udio bolesnika liječen ugradnjom aortokoronarnih prenosnica i u akutnoj fazi infarkta miokarda, kao i u kasnijem postinfarktnom periodu nego u ovom istraživanju, što direktno ovisi o ekonomskoj razvijenosti zemlje i dostupnosti kardiokirurškog liječenja.^{140, 141}

5.3.7 Učestalost kardijalne dekompenzacije

Nađena je statistički značajno veća učestalost kardijalne dekompenzacije (Killip > 1) tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

Statistički je značajna razlika u pojavnosti kardijalne dekompenzacije nađena između skupina dijabetičara i nedijabetičara bez obzira na stresnu hiperglikemiju (Fisherov egzaktni test, $p = 0,005$).

U skupini bolesnika bez šećerne bolesti nađena je statistički značajna veća učestalost kardijalne dekompenzacije kod bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$), dok u skupini bolesnika sa šećernom bolešću nije uočena statistički značajna razlika u pojavnosti kardijalne dekompenzacije obzirom na stresnu hiperglikemiju (Fisherov egzaktni test, $p = 0,372$).

Obzirom na inicijalne razlike među skupinama, dodatno učinjenom Coxovom regresijom razlučeni su odvojeni učinci životne dobi, inicijalnog postupka kod liječenja infarkta i stresne hiperglikemije na učestalost kardijalne dekompenzacije. Statistički značajan je bio utjecaj stresne hiperglikemije prije ($p < 0,001$) i nakon učinjene korekcije za životnu dob i inicijalni postupak kod liječenja akutnog infarkta ($p < 0,001$), iz čega se zaključuje da je prisustvo stresne hiperglikemije kod akutnog infarkta miokarda u nedijabetičkih bolesnika nezavisan prognostički čimbenik što se tiče pojavnosti kardijalne dekompenzacije u periodu od četiri godine praćenja.

Naime, slabljenje srčane funkcije i inzulinska rezistencija su usko povezana zbivanja. S jedne strane su bolesnici s kardijalnom dekompenzacijom značajnije rezistentni na inzulin, što ne iznenađuje jer klinički takvi bolesnici mnogo češće imaju arterijsku hipertenziju, hipertrofiju lijeve klijetke, te dijastoličku disfunkciju. Dijastoličkoj disfunkciji svakako doprinosi i akumulacija lipida u kardiomiocitima u uvjetima inzulinske rezistencije. S druge strane, kardijalna dekompenzacija pojačava stupanj inzulinske rezistencije zbog pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, te posljedične ubrzane lipolize, čime se zatvara patofiziološki začarani krug. Pri tome je nevažno imaju li bolesnici s kardijalnom dekompenzacijom klinički jasnu šećernu bolest, ili neki od subkliničkih stadija poremećaja metabolizma glukoze, poput predijabetesa.

Nakon infarkta miokarda očuvana mikrocirkulacija u zoni infarkta je od presudnog značenja u usporavanju nepoželjne remodelacije lijeve klijetke koja dovodi do slabljenja srčane funkcije. Očuvanost mikrocirkulacije značajno ovisi o stupnju inzulinske rezistencije, odnosno o prisustvu poremećaja metabolizma glukoze.

Postoji više radova u kojima je potvrđen negativni utjecaj šećerne bolesti na remodelaciju srčanog mišića nakon infarkta miokarda, kao i negativan utjecaj stresne hiperglikemije.

Lee i suradnici spominju da dijabetičari češće razvijaju akutnu kardijalne dekompenzaciju od nedijabetičara tijekom hospitalizacije zbog akutnog infarkta na uzorku od 2233 bolesnika.¹⁴²

U literaturi se spominje rad Nicolaua i suradnika u kojem je također ustanovljen nezavisan utjecaj stresne hiperglikemije, bez obzira na prisustvo šećerne bolesti, na remodelaciju lijevog ventrikla nakon infarkta tijekom praćenja od 6 mjeseci.¹⁴³ Drugi značajni doprinosni čimbenik nepovoljnom remodeliranju srčanog mišića nakon infarkta u ovom istraživanju je bio neuspješni reperfuzijski postupak u akutnoj fazi infarkta. Goldberg i suradnici su našli da nedijabetički bolesnici s infarktom miokarda i stresnom hiperglikemijom češće razvijaju kardijalnu dekompenzaciju i kardiogeni šok tijekom hospitalnog boravka od nedijabetičkih bolesnika s urednim vrijednostima glukoze u krvi.¹⁴⁴

5.3.8 Učestalost TIA/ICV

Nađena je statistički značajna veća učestalost TIA/ICV tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$), te u skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na nedijabetičke bolesnike bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,024$).

Pojavnost TIA/ICV kod bolesnika bez obzira na prisutnost stresne hiperglikemije bila je veća u skupini dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (Fisherov egzaktni test, $p = 0,006$).

U skupini dijabetičara nije nađena statistički značajna veća učestalost TIA/ICV u skupini bolesnika stresnom hiperglikemijom u odnosu na skupinu bolesnika bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,583$).

Obzirom na inicijalne razlike među skupinama, dodatno učinjenom Coxovom regresijom razlučeni su odvojeni učinci životne dobi, inicijalnog postupka kod liječenja infarkta i stresne hiperglikemije na učestalost TIA/ICV. Statistički značajan je bio utjecaj stresne hiperglikemije prije ($p < 0,001$) i nakon učinjene korekcije za životnu dob i inicijalni postupak kod liječenja akutnog infarkta ($p = 0,001$), iz čega se zaključuje da je prisustvo

stresne hiperglikemije kod akutnog infarkta miokarda kod nedijabetičkih bolesnika nezavisan prognostički čimbenik što se tiče pojavnosti TIA/ ICV u periodu od četiri godine praćenja.

Učestalost moždanog udara nakon infarkta miokarda je pala nakon uvođenja acetilsalicilne kiseline, odnosno klopitrogela u terapiju, kao i zbog uvođenja reperfuzijskih metoda u liječenju akutnog infarkta miokarda. Tako se 30-dnevna učestalost moždanog udara nakon akutnog infarkta miokarda procjenjivala na 2,2 % prije uvođenja antiagregacijske terapije i primarne PCI, a nakon perioda praćenja od tri godine rizik od nastanka moždanog udara je ostao dva do tri puta veći od onoga u općoj populaciji. Danas se smatra da je incidencija moždanog udara nakon akutnog infarkta je oko 2,5 % tijekom 6 mjeseci samo kod osoba starijih od 75 godina.^{15, 128, 145}

Uz nereguliranu arterijsku hipertenziju, te hiperlipoproteinemiju šećerna bolest je jedan od vrlo značajnih faktora rizika za nastanak moždanog udara, no sama stresna hiperglikemija kod akutnog infarkta miokarda kao nezavisni čimbenik rizika za kasniju pojavu moždanog udara/TIA se do sada nije spominjala.¹⁴⁶

5.3.9 Učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta

Tijekom četverogodišnjeg praćenja, u 2 bolesnika je učinjena netraumatska amputacija donjeg ekstremiteta. Pri interpretaciji nalaza potrebno je naglasiti da je ukupan uzorak bolesnika s netraumatskom amputacijom donjeg ekstremiteta malen.

Nije nađena statistički značajna veća učestalost ovog postupka tijekom četverogodišnjeg praćenja u bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije u cijeloj skupini ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p = 0,523$).

Ipak je potrebno napomenuti da je u oba bolesnika prilikom infarkta miokarda zabilježena stresna hiperglikemija.

Niti je u skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom nađena statistički značajno veća učestalost netraumatske amputacije ekstremiteta (Fisherov egzaktni test, $p > 0,453$), niti se statički značajna razlika uspjela ustanoviti u grupi

dijabetičara sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na grupu dijabetičara bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$).

Isto tako, nije nađeno statistički značajne razlike u učestalosti netraumatske amputacije ekstremiteta u grupi dijabetičara (Fisherov egzaktni test, $p > 0,999$) u odnosu na nedijabetičare.

Obzirom na malen ukupan broj netraumatskih amputacija, analiza ovog ishoda ima svoju značajnost tek u analizi ukupnog broja neželjenih ishoda.

Praćenje učestalosti netraumatske amputacije donjih ekstremiteta nakon akutnog infarkta miokarda u korelaciji sa stresnom hiperglikemijom nije do sada opisano u svjetskoj literaturi.

5.3.9 Ukupna pojavnost neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja

Ukupno je u 83 bolesnika zabilježen najmanje 1 veći neželjeni događaj.

Kumulativni broj bolesnika s bilo kojim neželjenim većim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim događajem tijekom četverogodišnjeg praćenja bio je statistički značajno veći u skupini bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na skupinu bolesnika bez stresne hiperglikemije u ukupnom broju ispitanika, neovisno o prisustvu šećerne bolesti (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

U skupini bolesnika bez šećerne bolesti sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na skupinu bolesnika bez stresne hiperglikemije kumulativni broj pacijenata s bilo kojim MACCE je bio statistički značajno veći (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$).

Ukupna pojavnost neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u bolesnika bez obzira na prisutnost stresne hiperglikemije bila je veća u skupini dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$).

U skupini dijabetičara broj bolesnika s pojavom bilo kojeg neželjenog događaja nije bio statistički značajno veći (Fisherov egzaktni test, $p = 0,209$) u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na bolesnike bez nje.

Obzirom na inicijalne razlike među skupinama, dodatno učinjenom Coxovom regresijom razlučeni su odvojeni učinci životne dobi, inicijalnog postupka kod liječenja infarkta i stresne hiperglikemije na ukupnu učestalost neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Statistički značajan je bio utjecaj stresne hiperglikemije prije ($p < 0,001$) i nakon učinjene korekcije za životnu dob i inicijalni postupak kod liječenja akutnog infarkta ($p = 0,036$), iz čega se zaključuje da je prisustvo stresne hiperglikemije kod akutnog infarkta miokarda u nedijabetičkih bolesnika nezavisan prognostički čimbenik što se tiče ukupne pojavnosti neželjenih većih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u periodu od četiri godine praćenja.

U svjetskoj literaturi postoji velik broj radova u kojima se navodi da je stresna hiperglikemija nezavisni čimbenik rizika u kratkoročnom praćenju bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda, bez obzira na prisustvo šećerne bolesti.

Potrebno je naglasiti da se nastanak kardijalne dekompenzacije (Killip > 1) nakon akutnog infarkta miokarda relativno rjeđe istraživao i prikazivao bilo pojedinačno, bilo u ukupnom broju neželjenih kardiovaskularnih događaja, premda je u ovom istraživanju to bio najčešći neželjeni događaj uopće.

Brieger je u svom radu, koristeći se podacima iz GRACE registra, našao da je šećerna bolest jedan od čimbenika rizika za razvoj većih neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući i kardijalnu dekomenzaciju tijekom akutne hospitalizacije, stresna hiperglikemija nije detaljnije proučena u ovom radu.¹⁴⁷

Corrada u svom radu uključuje i kardijalnu dekompenzaciju u ukupni ishod, te nalazi da je viša razina stresne hiperglikemije nezavisni čimbenik rizika za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja pola godine nakon infarkta u bolesnika bez šećerne bolesti.¹⁴⁸

5.3.10 Incidencija novonastale šećerne bolesti

Ukupno je u 17 bolesnika dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2 tijekom četverogodišnjeg perioda praćenja.

Broj bolesnika s novonastalom šećernom bolešću tipa 2 tijekom četverogodišnjeg praćenja bio je statistički značajno veći u skupini nedijabetičkih bolesnika koji su imali stresnu hiperglikemiju u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na skupinu nedijabetičkih bolesnika bez stresne hiperglikemije (Fisherov egzaktni test, $p = 0,008$).

Kao čimbenik rizika nastanka šećerne bolesti tipa 2 se uz stresnu hiperglikemiju identificirao i povišen indeks tjelesne težine (Somers' $d = 0,22$; $p = 0,046$).

Obzirom da je skupina nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom bila statistički značajno starija od skupine nedijabetičkih bolesnika bez stresne hiperglikemije, dodatno učinjenom regresijskom analizom razlučeni su odvojeni učinci životne dobi i stresne hiperglikemije na pojavnost tipa 2 šećerne bolesti. Statistički značajan je bio utjecaj prisustva stresne hiperglikemije ($p < 0,001$), koji se nalazi i nakon isključenja utjecaja životne dobi, iz čega se zaključuje da je prisustvo stresne hiperglikemije kod akutnog infarkta miokarda kod nedijabetičkih bolesnika nezavisan prognostički čimbenik što se tiče incidencije novonastale šećerne bolesti tipa 2 u četverogodišnjem periodu praćenja.

Do sada je objavljeno nekoliko velikih intervencijskih istraživanja u kojima se istraživala učestalost novonastale šećerne bolesti. U istraživanjima je istražena redukcija učestalosti novonastale šećerne bolesti uz pojačanu fizičku aktivnost i odgovarajuću dijetu, ili uz primjenu određenog lijeka. Najuspješnijom terapijskom mjerom se pokazala promjena životnih navika - pojačana fizička aktivnost, te odgovarajuća dijeta. Što se tiče farmakološke prevencije, danas postoje dokazi da u bolesnika s predijabetesom uz terapiju akarbozom, metforminom, te glitazonima, te određenim skupinama antihipertenziva (ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora) rjeđe dolazi do progresije u šećernu bolest.

U svim istraživanjima s antidiabeticima je nađena mnogo viša stopa prelaska iz predijabetes u šećernu bolest u kontrolnoj skupini (po stopi od oko 10 % godišnje, s neznatnim odstupanjima među istraživanjima) ^{113, 114, 116} nego u ovom radu.

S druge strane, kada se istraživala ukupna pojavnost novonastale šećerne bolesti nakon infarkta, ona je bila na razini od 12 % tijekom srednjeg praćenja nedijabetičkih bolesnika od 3,2 godine ¹²¹, što je slično rezultatima u ovom istraživanju. Mogući razlog tome je u tome što su u istraživanje bili uključeni svi bolesnici s infarktomiokarda, bez obzira na prisutan predijabetes, veća motiviranost bolesnika nakon infarkta u provođenju adekvatne dijete i fizike aktivnosti, ali je isto tako i moguće da lijekovi koji bolesnici dobivaju nakon

infarkta dodatno doprinose smanjivanju rizika od progresije poremećaja metabolizma glukoze u krvi (poput ACE inhibitora i sartana), kao i korekcija drugih faktora rizika, poput prestanka pušenja, te mršavljenja.

Zanimljivo je da je incidencija novonastalog dijabetesa bila slična ovom istraživanju u radu u kojem su se pratili bolesnici sa ili bez stresne hiperglikemije tijekom septe, gdje je ona iznosila 17,1 % nakon 5 godina praćenja.¹²⁰

Stoga je moguće i da nedijabetički bolesnici sa stresnom hiperglikemijom ipak imaju manje teški oblik inzulinske rezistencije koja je bila prisutna prije pojave kritične bolesti, nego što je to slučaj kod bolesnika s predijabetesom. Stoga treba duže vremena za progresiju poremećaja metabolizma glukoze u dijabetes, odnosno stopa pojave novodijagnosticirane šećerne bolesti je niža.

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem je pokazano da je stresna hiperglikemija u nedijabetičkih bolesnika s akutnim infarktom miokarda značajan prognostički čimbenik u četverogodišnjem praćenju bolesnika.

Nedijabetički bolesnici sa stresnom hiperglikemijom imali su statistički značajno češće slijedeće neželjene veće kardiovaskularne i cerebrovaskularne ishode tijekom četverogodišnjeg praćenja: ukupan broj smrtnih ishoda, broj smrtnih ishoda uzrokovanih kardijalnim uzrocima, broj smrtnih ishoda uzrokovanih nekardijalnim uzrocima, broj kardijalno dekompenziranih bolesnika, broj TIA/ICV, kao i ukupan zbir svih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih neželjenih događaja.

Kod nekih analiziranih ishoda (učestalost reinfarkta, elektivna ugradnja novih potpornica, učestalost kardiokirurškog liječenja, te netraumatske amputacije donjih ekstremiteta) nije dokazana statistički značajna razlika između skupina nedijabetičkih bolesnika sa i bez stresne hiperglikemije zbog značajno manjih i apsolutnih brojeva i relativnih udjela bolesnika s prisutnim nekog od navedenog neželjenog kardiovaskularnog ishoda. Ipak, proporcija bolesnika s prisustvom nekog neželjenog kardiovaskularnog događaja je bila veća u skupini nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na skupinu nedijabetičkih bolesnika bez stresne hiperglikemije.

Obzirom da je skupina nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom bila statistički značajno starija od skupine nedijabetičkih bolesnika bez stresne hiperglikemije, učinjena je dodatna statistička obrada kojom su utvrđeni nezavisni utjecaj prisustva stresne hiperglikemije na slijedeće neželjene veće kardiovaskularne i cerebrovaskularne ishode: ukupan broj smrtnih ishoda, broj kardijalnih smrtnih ishoda, učestalost razvoja kardijalne dekompenzacije tijekom praćenja, učestalost TIA/ICV, kao i veći ukupan broj bolesnika s prisustvom bilo kojeg neželjenog većeg kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog događaja.

Navedenim rezultatima istraživanja, te primjerenom statističkom obradom se dokazao prvi dio hipoteze ovog istraživanja, koji je bio da stresna hiperglikemija kod nedijabetičkih pacijenata prilikom akutnog infarkta miokarda povećava rizik od pojave većih neželjenih kardiovaskularnih događaja tijekom četverogodišnjeg praćenja.

Nedijabetički bolesnici s prisutnom stresnom hiperglikemijom kod akutnog infarkta miokarda su češće tijekom praćenja češće razvijali šećernu bolest. Obzirom da je skupina bolesnika sa stresnom hiperglikemijom bila statistički značajno starija od skupine bolesnika bez stresne hiperglikemije, učinjena je regresijska analiza kojom se dokazao zaseban utjecaj prisustva stresne hiperglikemije kod akutnog infarkta miokarda na kasniju pojavu šećerne bolesti. Kao dodatni čimbenik rizika razvoja šećerne bolesti u budućnosti se u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom našao povišeni indeks tjelesne težine.

Ovim je rezultatima je dokazana i drugi dio hipoteze ovog rada, odnosno da je stresna hiperglikemija kod nedijabetičkog pacijenta s akutnim infarktom miokarda čimbenik rizika za pojavu šećerne bolesti u kasnijoj životnoj dobi.

Ovo ispitivanje trebalo bi biti poticaj da se stresnoj hiperglikemiji posveti odgovarajuća pažnja, te da se u sekundarnoj prevenciji osoba koje su preboljele srčani infarkt primjene sve one mjere kojima će se ne samo utjecati na stanje agregacije trombocita, regulaciju hipertenzije i hiperlipoproteinemije radi prevencije ateroskleroze već i na primjenu svih mjera koje će spriječiti nastanak manifestne šećerne bolesti, odnosno dovesti do regresije inzulinske rezistencije.

7. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dugoročni utjecaj stresne hiperglikemije u nedijabetičkih bolesnika s akutnim infarktom miokarda na ishod akutnog infarkta miokarda, te utvrditi prognostičku vrijednost stresne hiperglikemije kod infarkta miokarda kao čimbenika rizika za nastanak šećerne bolesti.

U istraživanje je uključen sistematski uzorak od 239 bolesnika s prvim akutnim infarktom miokarda koji su hospitalizirani od 1. 1. 2005. do 31. 12. 2005. godine u Koronarnoj jedinici KB „Sestre milosrdnice“ nakon potpisivanja informiranog pristanka.

Pacijenti su razvrstani u skupine ovisno o prisustvu stresne hiperglikemije (glukoza u venskoj plazmi prilikom prijema na bolničko liječenje $< 7\text{ mmol/L}$ i $\geq 7,8\text{ mmol/L}$), te o prisustvu šećerne bolesti.

U bolesnika je praćena pojava neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih ishoda, kao i pojava novodijagnosticirane šećerne bolesti tijekom ukupno 4 godine. Ukoliko u bolesnika nije bila dijagnosticirana šećerna bolest, nakon 4 godine učinjen je 2-satni oralni test tolerancije glukoze.

Statistička obrada učinjena je Fisherovim egzaktnim testom, Mann – Whitneyevim U testom, te Coxovom regresijom.

Nađena je statistički značajno veća ukupna ($p = 0,003$), kardijalna ($p = 0,034$) i nekardijalna smrtnost ($p = 0,017$), veća učestalost TIA/ICV-a ($p = 0,024$), kardijalne dekompenzacije (Killip > 1) ($p < 0,001$), te veća ukupna učestalost bilo kojeg neželjenog kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog događaja ($p < 0,001$), kao i veća učestalost novonastale šećerne bolesti ($p = 0,008$) u nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na nedijabetičke bolesnike bez stresne hiperglikemije. Nije nađena statistički značajna razlika u broju reinfarkta, elektivnoj ugradnji potpornica, učestalosti kardiokirurškog liječenja, i netraumatskoj amputaciji donjih ekstremiteta, iako je i ovdje zabilježena veća učestalost kod nedijabetičkih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom u odnosu na bolesnike bez stresne hiperglikemije.

Coxovom regresijom nađen je zaseban utjecaj stresne hiperglikemije na kardijalnu smrtnost, učestalost TIA/ICV, broj bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom i na ukupnu pojavnost neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja.

Zaključeno je da je stresna hiperglikemija u nedijabetičkih bolesnika čimbenik koji povećava broj neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih neželjenih događaja, te čimbenik koji povećava rizik od nastanka šećerne bolesti u kasnijem praćenju.

8. SUMMARY

Influence Of Stress Hyperglycaemia In Acute Myocardial Infarction On Clinical Outcomes In Patients Without Diabetes Mellitus

The aim of this study was to investigate the long term impact of stress hyperglycemia in nondiabetic patients with acute myocardial infarction on the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and new onset type 2 diabetes mellitus.

There were 239 consecutive patients with first acute myocardial infarction included into the study after signing the informed consent. All of them were hospitalized in the Coronary Care Unit of the University hospital „Sestre milosrdnice“ in Zagreb from 1. 1. 2005. to 31. 12. 2005.

Patients were grouped due to their admission glycemia ($< 7,8$ mmol/L and $\geq 7,8$ mmol/L), and history of diabetes, and followed up for a period of 4 years. The incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events was noted, as well as new onset type 2 diabetes mellitus. If after 4 years type 2 diabetes mellitus was not detected, an oral glucose tolerance test was performed.

Fisher exact test, Mann – Whitney U test and Cox regression were used for statistical analysis.

Statistical significant differences were found for all cause mortality ($p = 0,003$), both cardiac ($p = 0,034$) and non-cardiac mortality ($p = 0,017$), incidence of combined TIA and stroke ($p = 0,024$), incidence of heart failure ($p < 0,001$), combined incidence of all MACCE ($p < 0,001$), and new onset type 2 diabetes mellitus ($p = 0,008$). There was no difference in the incidence of myocardial reinfarction, cardiac surgery and nontraumatic lower extremity amputation between groups. Independent influence of stress hyperglycemia was found for the incidence of cardiac mortality, combined TIA and stroke, heart failure, and combined incidence of all MACCE.

In conclusion, stress hyperglycemia in nondiabetic patients with acute myocardial infarction is related to an increased number of MACCE and new onset diabetes mellitus.

9. LITERATURA:

1. Zeller M, Verges B, L'Huillier I, Brun JM, Cottin Y. Glycemia in acute coronary syndromes. *Diabetes Metab* 2006;32 Spec No2:2S42-47.
2. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96(2):183 - 186.
3. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Ragot S, Duengler F, Sosner P, et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2004;21(4):305 - 310.
4. Kadri Z, Chaib A, Henegariu V, Bensouda C, Damy T, Danchin N. [Admission and fasting blood glucose are important prognostic markers in acute coronary syndromes]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005;54(4):168 - 171.
5. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79(2-3):207 - 214.
6. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Masoudi FA, Goyal A, Xiao L, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2009;169(5):438-446.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111(23):3078-3086.
8. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegell WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005;28(10):2551-2553.
9. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Qjm* 2006;99(4):237-243.

10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355(9206):773 - 778.
11. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89(5):512 - 516.
12. Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalised with acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(4):269-275.
13. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164(9):982-988.
14. Wong VW, Ross DL, Park K, Boyages SC, Cheung NW. Hyperglycemia: still an important predictor of adverse outcomes following AMI in the reperfusion era. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64(2):85-91.
15. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426 - 2432.
16. Eurich D, Gamble J, Marrie T, Majumdar S. Dysglycaemia and 90 day and 1 year of death or readmission in patients hospitalised for community - acquired pneumonia. *Diabetologia* 2010;53:497 - 503.
17. Cheung N, Li S, Ma G, R C. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia* 2008;51:952 - 955.
18. Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2000;215(1-2):145 - 152.
19. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106(16):2067 - 2072.
20. Ghanim H, Aljada A, Daoud N, Deopurkar R, Chaudhuri A, Dandona P. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects. *Diabetologia* 2007;50(2):278 - 285.

21. Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2000;275(23):17728 - 17739.
22. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367.
23. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31(2):359-366.
24. Ellger B, Westphal M, Stubbe HD, Van den Heuvel I, Van Aken H, Van den Berghe G. [Glycemic control in sepsis and septic shock: friend or foe?]. *Anaesthesist* 2008;57(1):43 - 48.
25. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH, Park CG, Seo HS, et al. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):175 -180.
26. Lankisch M, Futh R, Gulker H, Lapp H, Bufe A, Haastert B, et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2008;97(10):753-759.
27. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27(24):2969-2974.
28. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006;23(6):579 - 593.
29. Wu C, Okar DA, Kang J, Lange AJ. Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005;5(1):51-59.
30. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med* 2004;52(6):375 - 378.
31. Edgerton DS, Ramnanan CJ, Grueter CA, Johnson KM, Lautz M, Neal DW, et al. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes* 2009;58(12):2766 - 2775.

32. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, Everett CA, Stettler KM, Neal DW, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2006;116(2):521 - 527.
33. Cryer P. Glucoregulatory factors. In: Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10 th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1587 - 1590.
34. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes--role of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(4):413-424.
35. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*;10(3):184-191.
36. Hellman B. Pulsatility of insulin release--a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114(4):193-205.
37. Fawcett J, Duckworth W. Hyperglycaemia and hyperinsulinaemia: is insulin-degrading enzyme the missing link ? *Diabetologia* 2009;52:1457 - 1460.
38. Sanusi H. The role of incretin on diabetes mellitus. *Acta Med Indones* 2009;41(4):205-212.
39. Williams DL. Minireview: finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis. *Endocrinology* 2009;150(7):2997-3001.
40. Kim MH, Lee MK. The Incretins and Pancreatic beta-Cells: Use of Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide to Cure Type 2 Diabetes Mellitus. *Korean Diabetes J* 2010;34(1):2-9.
41. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773 - 795.
42. Cone R, Low M, Elmquist J, Cameron J. Factors Influencing Secretion of Growth Hormone. In: Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 121.
43. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S508 - 518.
44. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2:S151 - 156.

45. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):206 - 210.
46. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch Neurol*;67(10):1195-1200.
47. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51(11):1947-1953.
48. Olatunbosun S, Dagogo - Jack S. Insulin Resistance. In; 2010.
49. Hayden M, Tyagi S. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol.* . 2003;12(2):2.
50. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claud Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010;53:1270 - 1287.
51. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;26(12):1185 - 1192.
52. Feve B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(6):305 - 311.
53. Szendroedi J, Schmid AI, Meyerspeer M, Cervin C, Kacerovsky M, Smekal G, et al. Impaired mitochondrial function and insulin resistance of skeletal muscle in mitochondrial diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):677-679.
54. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2009;49 Suppl 1:S10-5.
55. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3257 - 3265.
56. Fernandez-Veledo S, Nieto-Vazquez I, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Alonso-Chamorro M, Lorenzo M. Molecular mechanisms involved in obesity-associated insulin resistance: therapeutical approach. *Arch Physiol Biochem* 2009;115(4):227 - 239.
57. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 2009;30(6):557-585.

58. Johnson JA, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*;53(10):2086-8.
59. Aljada A, Friedman J, Ghanim H, Mohanty P, Hofmeyer D, Chaudhuri A, et al. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism* 2006;55(9):1177 - 1185.
60. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(3):E568-577.
61. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, Christiansen E, Kober L, Nervi Kistorp C, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001;50(11):2611-2618.
62. Maassen J, Romijn J, Heine R. Fatty acid - induced mitochondrial uncoupling in adipocytes as a key protective factor against resistance and beta cell dysfunction: a next concept in the pathogenesis of obesity - associated type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50: 2036 - 2041. *Diabetologia* 2007;50:2036 - 2041.
63. Hanley A, Wagenknecht L, Norris J, Bryer - Ash M, Chen Y, Anderson A, et al. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetologia* 2009;52:2079 - 2086.
64. Spellman CW. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc*;110(3 Suppl 2):S2-7.
65. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontes G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta*;1801(3):289-298.
66. Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(5):365 - 377.
67. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama* 2006;295(14):1681-1687.
68. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231 - 237.

69. Larsson I, Lindroos A, Lystig TC, Naslund I, Sjostrom L. Three definitions of the metabolic syndrome: relations to mortality and atherosclerotic morbidity. *Metab Syndr Relat Disord* 2005;3(2):102-112.
70. Rutter MK, Meigs JB, Wilson PW. Cardiovascular risk and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4(4):252-260.
71. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2005(170):3-70.
72. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
73. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006;47(7):1339-1351.
74. Fuster V, Moreno PR. Atherothrombosis as a systemic, often silent, disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(9):431.
75. Moreno PR, Sanz J, Fuster V. Atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006;6(5):437-438.
76. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99(4A):6B-14B.
77. Gamkrelidze M, Mamamtavishvili N, Bejitashvili N, Sanikidze T, Ratiani L. Role of oxidative stress in pathogenesis of atherosclerosis. *Georgian Med News* 2008(163):54 - 57.
78. Markov Kh M. [Nitrous oxide and atherosclerosis. Nitrous oxide, dysfunction of vascular endothelium, and pathogenesis of atherosclerosis]. *Kardiologia* 2009;49(11):64-74.
79. Bell D. Diabetes: a cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2008;14(7):924 - 932.
80. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004;93(8A):13A-16A.
81. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):93-102.
82. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(4):H1744-1750.

83. Achar S, Kundu S, Norcross W. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician* 2005;72(1):119 - 126.
84. Miličić D. Akutni koronarni sindrom. In: *Kardio list*; 2009.
85. Association AD. American Diabetes Association (ADA) Guidelines. *Diabetes Care* 2010;33(1):S14.
86. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111(6):754-760.
87. Goyal A, Mahaffey K, Garg J, Nicolau J, Hochman J, Weaver W, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27(11):1289 - 1297.
88. de Mulder M, Cornel JH, van der Ploeg T, Boersma E, Umans VA. Elevated admission glucose is associated with increased long-term mortality in myocardial infarction patients, irrespective of the initially applied reperfusion strategy. *Am Heart J*;160(3):412 - 419.
89. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003;26(11):3129-3135.
90. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(2):157-163.
91. Milvidaite I, Slapikas R, Statkeviciene A, Babarskiene M, Luksiene D, Slapikiene B. Admission hyperglycemia and abnormal glucose tolerance at discharge in patients with acute myocardial infarction and no previous history of diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(12):935-941.
92. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 2002;51(4):1076 - 1082.
93. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(5):H2097-2104.

94. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JH, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):999-1002.
95. D'Amico M, Marfella R, Nappo F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, et al. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia* 2001;44(4):464 - 470.
96. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002;112(4):305-311.
97. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000;43(5):571-575.
98. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):1-7.
99. Suenari K, Shiode N, Shirota K, Ishii H, Goto K, Sairaku A, et al. Predictors and long-term prognostic implications of angiographic slow/no-flow during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Intern Med* 2008;47(10):899-906.
100. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):51 - 57.
101. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(7):849 - 854.
102. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38(2):71-76.
103. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Anti-inflammatory effects of insulin and pro-inflammatory effects of glucose: relevance to the management of acute

myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7(suppl 2):S25-34.

104. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, et al. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69(4):375-379.

105. Kadri Z, Danchin N, Vaur L, Cottin Y, Gueret P, Zeller M, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006;92(7):910 - 915.

106. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpilainen J, Vainionpaa V, Ohtonen PP, Surcel HM, et al. Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(8):962-969.

107. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(1):95-100.

108. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26(7):650-661.

109. Surgery TTFotESoCatESfC. Guidelines on myocardial revascularisation. In: *European Heart Journal*; 2010. p. 2501-2555.

110. Rasmussen S, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch - Johnsen K. Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in high - risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia* 2007;50:293 - 297.

111. Winell K, Pääkkönen R, Pietillä A, Niemi M, Reunanen A, Salomaa V. Case fatality after first acute coronary syndrome in persons treated for type 2 diabetes show an improving trend. *Diabetologia* 2010(53):472 - 480.

112. Berry C, Noble S, Grégoire J, Ibrahim R, Levesque S, Lavioe M-A, et al. Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease. *Diabetologia* 2010; 53:652 - 658.

113. DeFronzo RA, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement S, Henry RR, et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord* 2009;9:17.
114. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072 - 2077.
115. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103(3):357 - 362.
116. Muniyappa R, El-Atat F, Aneja A, McFarlane SI. The Diabetes Prevention Program. *Curr Diab Rep* 2003;3(3):221-222.
117. Sica DA, Weber M. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) trial-have angiotensin-receptor blockers come of age? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(4):301-305.
118. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112(1):48-53.
119. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(7):1405-1412.
120. Gornik I, Vujaklija - Brajković A, Pavlić Renar I, Gašparović V. A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Critical Care* 2010;14:R 130.
121. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370(9588):667-675.
122. Donahoe S, Stewart G, McCabe C, Mohanavelu S, Murphy S, Cannon C, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2007 2007:765 - 775.

123. Franklin K, Goldberg R, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al. Implications of Diabetes in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med* 2004;164:1457 - 1463.
124. Norhammar A, Lindbäck J, Rydén L, Wallentin L, Stenestrand U. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007;93(12):1577-1583.
125. Casella G, Savonitto S, Chiarella F, Gonzini L, Di Chiara A, Bolognese L, et al. Clinical characteristics and outcome of diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the BLITZ-1 study. *Ital Heart J.* 2005;6(5):374 - 383.
126. Svensson AM, Dellborg M, Abrahamsson P, Karlsson T, Herlitz J, Duval SJ, et al. The influence of a history of diabetes on treatment and outcome in acute myocardial infarction, during two time periods and in two different countries. *Int J Cardiol* 2007;119(3):319-25.
127. Beck J, Meisinger C, Heier M, Kuch B, Hörmann A, Greschik C, et al. Effect of blood glucose concentrations on admission in non-diabetic versus diabetic patients with first acute myocardial infarction on short- and long-term mortality (from the MONICA/KORA Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2009 Dec 15;104(12):1607-12. 2009;104(12):1607-1612.
128. McGuire D, Emanuelsson H, Granger C, Magnus Ohman E, Moliterno D, White H, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *Eur Heart J.* 2001;22(11):887-888.
129. Fujiwara K, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Ogura R, Ohara Y, et al. Influence of diabetes mellitus on outcome in the era of primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2002;66(9):800 - 804.
130. Janion M, Polewczyk A, Gasior M, Gierlotka M, Polonski L. Does reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction improve the prognosis of acute myocardial infarction in diabetic patients? *Clin Cardiol* 2009;32(9):E51-55.
131. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after

acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1674 - 1679.

132. Mudespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(4):346-352.

133. Meisinger C, Hormann A, Heier M, Kuch B, Lowel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. *Int J Cardiol* 2006;113(2):229-235.

134. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2009;169(4):402-409.

135. Pinto D, Skolnick A, Kirtane A, Murphy S, Barron H, Giugliano R, et al. TIMI Study Group. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178-180.

136. Lavi S, Kapeliovich M, Gruberg L, Roguin A, Boulos M, Grenadier E, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol* 2008;123(2):117-122.

137. Dirkali A, van der Ploeg T, Nangrahy M, Cornel JH, Umans VA. The impact of admission plasma glucose on long-term mortality after STEMI and NSTEMI myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007;121(2):215 - 217.

138. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Moschi G, Memisha G, et al. Impact of insulin-requiring diabetes mellitus on effectiveness of reperfusion and outcome of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93(9):1170 - 1172.

139. Syed AI, Ben-Dor I, Li Y, Collins SD, Gonzalez MA, Gaglia MA, et al. Outcomes in diabetic versus nondiabetic patients who present with acute myocardial infarction and are treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol*;105(6):819-825.

140. Zielinska M, Plesiewicz I, Walczak A, Jaszewski R, Goch JH. The role of elective coronary surgery early after acute myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol* 2007;62(2):183-188.
141. Alexiou K, Kappert U, Staroske A, Joskowiak D, Wilbring M, Matschke K, et al. Coronary surgery for acute coronary syndrome: which determinants of outcome remain? *Clin Res Cardiol* 2008;97(9):601 - 608.
142. Lee M, Jeong M, Ahn Y, Chae S, Hur S, Hong T, et al. Comparison of Clinical Outcomes Following Acute Myocardial Infarctions in Hypertensive Patients With or Without Diabetes. *Korean Circ J* 2009;39(6):243–250.
143. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JA. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2007;21(5):294-299.
144. Goldberg RJ, Kramer DG, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM. Serum glucose levels and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction without prior diabetes: a community-wide perspective. *Coron Artery Dis* 2007;18(2):125 - 131.
145. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1422 - 1426.
146. Budaj A, Flasińska K, Gore JM, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Spencer FA, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events. *Circulation* 2005;111(24):3242 - 3247.
147. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum A, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95(11):888 - 894.
148. Corrada E, Cappelleri A, Belli G, Genovese S, Barbaro C, Gasparini G, et al. Admission glycemia and markers of inflammation are independent outcome predictors in primary PCI in non-diabetic patients. *Minerva Cardioangiol* 2008;56(5):445 - 452.

10. POPIS UPOTRIJEBLJENIH KRATICA

ATP	adenozin trifosfat
BMI	indeks tjelesne težine (engleski: body mass index)
CNS	centralni nervni sustav
EGF	endotelni faktor rasta (engleski: endothelium growth factor)
GDP	gvanozin difosfat
GLP 1	glukagonu sličan peptid 1 (engleski: glucagon like peptide 1)
GLUT	transporter glukoze (engleski: glucose transporter)
GTP	gvanozin trifosfat
GUP	glukoza u plazmi
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engleski: high density lipoprotein)
IDE	enzim koji degradira inzulin (engleski: insulin degrading enzyme)
IGF 1	inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (engleski: insulin like growth factor 1)
IRS	supstrat inzulinskog receptora (engl. insulin receptor substrate)
ITM	indeks tjelesne mase
LDL	lipoprotein niske gustoće (engleski: low density lipoprotein)
MACCE	veći neželjeni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaj (engl. major adverse cardiovascular and cerebrovascular event)
MACE	veći neželjeni kardiovaskularni događaj (engl. major adverse cardiovascular event)
MAP	protein aktiviran mitogenom (engleski: mitogen activated protein)
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina (engleski: messenger ribonucleic acid)
NFκβ	jezgreni čimbenik κβ (engleski: nuclear factor κβ)
NSTEMI	srčani infarkt bez elevacije ST spojnice (engleski: non ST myocardial infarction)
OGTT	test oralnog opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test)
PAI 1	inhibitor aktivatora 1 plazminogena (engleski: plasminogen activator inhibitor 1)
PCI	perkutana koronarna intervencija (engleski: percutaneous coronary intervention)

PDGF	faktor rasta izoliran iz trombocita (engleski: platelet derived growth factor)
PGC 1	koaktivator PPAR γ 1 (engleski: PPAR γ coactivator 1)
PKC	protein kinaza C
PPAR γ	aktivirani receptori proliferacije peroksisoma γ (engleski: peroxisome proliferator – activated receptor)
pPCI	primarna perkutana koronarna intervencija (engleski: primary percutaneous coronary intervention)
RNA	ribonukleinska kiselina (engleski: ribonucleic acid)
STEMI	srčani infarkt s elevacijom ST spojnice (engleski: ST elevation myocardial infarction)
SOCS	supresori citokinskog signaliziranja (engleski: suppressor of cytokine signaling)
TNF α	čimbenik nekroze tumora α (engleski: tumor necrosis factor α)
VEGF	krvožilni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

11. Životopis

opće informacije

ime	Velimir
prezime	Altabas
dan rođenja	31. 03. 1968.
mjesto rođenja, država	Frankfurt am Main, SR Njemačka
supruga	Karmela Altabas, liječnica
djeca	Dominik, 15 godina Ana, 10 godina
državljanstvo	hrvatsko
roditelji	Vladimir Altabas, stomatolog Nella Altabas – Simonić, dipl. ing. kemije

obrazovanje

1982 – 1986	Klasična gimnazija, Zagreb, Hrvatska
1986 – 1987	obavezni vojni rok - Sarajevo, Bosna i Hercegovina
1987 – 1994	Medicinski fakultet u Zagrebu
17. 02. 1994.	obranjen diplomski rad na Medicinskom fakultetu
1995.	poslijediplomski studij iz kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu
24. 03. 2005.	obranjen magistarski rad pod naslovom "Utjecaj tiamazola na koštanu pregradnju u premenopauzalnih žena s hipertireozom»

zaposlenja

1994 – 1995.	pripravnički staž u KB "Dubrava"
1995 – 1996.	znanstveno novaštvo u KB „Sestre milosrdnice“, Zagreb na projektu prof. dr. T. Čabrijana: "Inzulinu slični faktori rasta i c-myc u solidnim tumorima "
1996 – 2000.	specijalizacija iz interne medicine u KB „Sestre milosrdnice“, Zagreb
6. 10. 2000.	položen specijalistički ispit iz interne medicine
13. 04. 2007.	položen subspecijalistički ispit iz endokrinologije, dijabetologije i bolesti metabolizma